

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

LE TELLURE

NOUVEL ÉLÉMENT AGISSANT CURATIVEMENT DANS LA SYPHILIS

par C. LEVADITI

en collaboration avec

M. et M^{me} NICOLAU

(Partie expérimentale et histologique.)

M^{lle} Y. MANIN

(Partie analytique.)

Des recherches commencées en décembre 1925 nous ont montré que le Tellure est doué de propriétés thérapeutiques dans la syphilis expérimentale du lapin et la spirochétose spontanée de cette espèce animale (*Spirochaeta cuniculi*). Des considérations théoriques (1) et la présence de cet élément, à côté du bismuth, dans certains minerais (*tétradymite* ou *bornine*, Bi³Te³), nous ont suggéré l'idée d'entreprendre ces recherches. Nous avons résumé la plupart de nos constatations dans une série de Notes (2) présentées de mars à juillet 1926 à la *Société de Bio-*

(1) Affinités toxicologiques entre l'arsenic, le sélénium et le tellure.

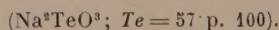
(2) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 1926, p. 827; **95**, 1926, p. 26; FOURNIER et LEVADITI, *idem*, **95**, 1926, p. 86; LEVADITI et DIMANCESCO-NICOLAU, *idem*, **95**, 1926, p. 459 et 531; LEVADITI et MANIN, *idem*, **95**, 1926, p. 632. Ces résultats ont été annoncés dans une conférence faite par l'un de nous (Levaditi) à la Société Royale de Médecine de Londres, le 21 janvier 1926.

logie; nous désirons en exposer les détails dans le présent Mémoire.

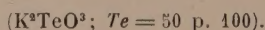
Nous avons examiné, entre autres, les propriétés curatives du tellure dans la syphilis et les autres spirilloles expérimentales, le mode de résorption, le mécanisme de son élimination et de son action tréponémicide, etc.

Dérivés telluriques utilisés. — Nous nous sommes servi des composés suivants :

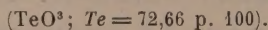
1° *Tellurite de sodium* :



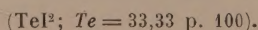
2° *Tellurite de potassium* :



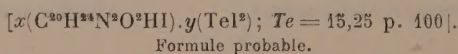
3° *Trioxyde de tellure* :



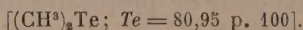
4° *Biodure de tellure* :



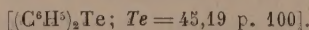
5° *Iodo-tellurate de quinine* :



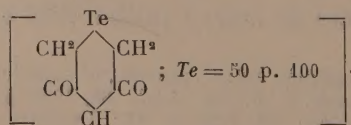
6° *Méthyl-tellurid* :



7° *Diphényl-tellure* :



8° *4-éthylcyclotelluropentanedione* :



Ce corps fait partie de la série de composés préparés par

M. G.-T. Morgan (1) et dont les propriétés bactéricides ont été étudiées par Morgan, Cooper et Corby (2).

9° Tellure-élément en suspension fine.

10° Tellure-élément à l'état colloïdal :

(Te = 1 p. 100).

11° Tellurure de bismuth :

(Bi²Te²; Bi = 51,47 p. 100; Te = 48,26 p. 100).

Nos recherches ont porté sur le *Treponema pallidum*, le *Spirochaeta cuniculi*, le *Spirochaeta gallinarum*, le *Spirillum duttoni* et le *Trypanosome du Nagana* (3).

I. — Action physiologique et toxicologie.

Joakimoglu et Hirose (4) ont étudié l'action exercée par le tellurite et le tellurate de sodium (Na²TeO³ et Na²TeO⁴ + 5H²O) en solution (Ph : 7,2 à 7,4), sur le cœur isolé de la grenouille. Ils ont constaté que le tellurite est 200 fois plus nocif que le tellurate (Cf. Rabuteau, *loc. cit.*); avec le premier de ces dérivés, l'arrêt du cœur survient à la concentration de 1 : 1.000. Chez le lapin (injection intra-veineuse), le tellurite sodique détermine une chute de la pression sanguine et du tonus vasculaire, due à une paralysie du muscle cardiaque.

L'influence du tellure sur le métabolisme a été examinée par Beyer (5) et par Mead et Gies (6). Beyer administre le tellurate de sodium à des chiens par voie intra-veineuse, à la dose de 0 gr. 75 (0 gr. 269 Te) et constate que le taux de l'urée tombe de 9 gr. 16 p. 100 à 6 gr. 67 p. 100. Toutefois, ce ralentissement des échanges azotés ne serait pas réel, affirment Mead et Gies (*loc. cit.*), attendu que le tellure détermine de l'anorexie, ce qui expliquerait suffisamment les données relatées par Beyer.

D'après Gies et Mead, les chiens qui reçoivent, *per os*, 0 gr. 1 d'oxyde de tellure, de tellurite de sodium, ou de tartrate de tellure, ne montrent aucune modification du métabolisme des matières protéiques, l'animal étant, au préalable, maintenu en état d'équilibre azoté. Aucune action sur la digestion peptique. Parfois, les auteurs ont remarqué une certaine stimulation du cata-

(1) Nous prions M. MORGAN de recevoir nos remerciements pour l'envoi de ce dérivé.

(2) MORGAN, COOPER et CORBY. *Journ. of Soc. of Chem. Industr.*, 43, 1924, p. 304.

(3) Nous remercions M. le Professeur MESSIL d'avoir bien voulu mettre ce trypanosome à notre disposition.

(4) JOAKIMOGLU et HIROSE. *Biochem. Zeitschr.*, 125, 1924, p. 5.

(5) BEYER. *Archiv für Physiologie*, 1895, t. 3 et 4, p. 225.

(6) GIES et MEAD. *Amer. Journal of Physiology*, 3, 1900, p. 20; 5, 1909, p. 104.

bolisme des albuminoïdes, ainsi qu'un léger ralentissement de l'absorption des graisses. La sécrétion du mucus stomacal et celle de l'HCl paraissent exagérées. Les mêmes auteurs ont examiné l'action des sels solubles de tellure sur les sucs digestifs *in vitro*. Au-dessous d'une concentration de 0 gr. 6 p. 100, le tellurite de sodium n'influence pas la digestion tryptique et peptique ; seule l'activité de la ptyaline s'en ressent.

L'étude toxicologique du tellure remonte à 1824. Gmelin (1), dans son ouvrage *Versuche über die Wirkungen der Baryts, Strontiums, etc., auf den tierischen Organismus*, dit avoir administré *per os*, à un chien et à un lapin, 3 et 14 grains d'acide tellurique, pendant plusieurs jours. Le chien montra une diminution de sa vivacité et une perte d'appétit, mais guérit. Par contre, le lapin succomba le quatrième jour. Gmelin constata, pour la première fois, que les organes de cet animal dégageaient une *forte odeur alliagée*. La muqueuse digestive était couverte d'une couche épaisse de mucus ; le foie présentait des taches hémorragiques ; le sang avait une *couleur violette*.

Ces expériences ont été confirmées par la suite. Citées par Christison (2) et Orfila (3), elles ont été reprises par Hansen, et surtout par Rabuteau (4), Czapek et Weil (5), Mead et Gies. Nous possédons des données précises sur la toxicité du tellure, la symptomatologie de l'intoxication tellurique, l'action du tellure sur le sang et sur l'élimination rénale. Examinons ces questions :

I. — SYMPTÔMES DE L'INTOXICATION TELLURIQUE.

A. CHEZ L'ANIMAL. — En 1854, Hansen (6) fait absorber à des chiens, par voie stomacale, du tellurite de potassium, à la dose de 0 gr. 3. Quelques minutes après l'absorption, l'animal dégage une forte odeur alliagée, que l'auteur, d'après Wohler, attribue au *tellure-éthyle*. Le chien paraît étourdi, sa vivacité est amoindrie, il vomit un mucus *noirâtre* (réduction du tellure dans l'estomac), ses matières fécales offrent une teinte noire (réduction du Te dans l'intestin). Ce chien, qui avait reçu, au total, 0 gr. 9 de tellurite, se remit complètement, mais un autre animal auquel Hansen injecta, par *voie intra-veineuse*, 0 gr. 5 du même sel, succomba en quatre minutes. Rabuteau (*loc. cit.*) administre le tellurite de sodium par voie intra-veineuse, à la dose de 0 gr. 08 et constate des vomissements, de la dyspepsie, de l'anesthésie, provoquant la mort vers la troisième heure, avec hyperémie et ecchymoses du foie, de la rate, des reins et du tube digestif. Czapek et Weil expérimentent sur la grenouille et les animaux à sang chaud (lapin et chien). Chez les batraciens, le tellurite de sodium détermine la mort en quarante-huit heures, s'il est administré à la dose de 0 gr. 002, avec des symptômes de paralysie d'origine centrale, des tremblements fibrillaires des muscles striés, de l'anesthésie cornéenne. Les mammifères réagissent par des manifestations nerveuses (athétose, diminutions des réflexes, somnolence, etc.). On observe, chez le chien, des vomissements, de la diarrhée, un arrêt de la sécrétion sudorale (*cf.* Neusser), une chute de la pression sanguine. Mead et Gies observent chez

(1) GMELIN. *Tubingen*, 1834, p. 13.

(2) CHRISTISON. *Treatise on poisons*, 1845, 4^e édition.

(3) ORFILA. *Traité de toxicologie*, 1852, 5^e édition.

(4) RABUTEAU. *Gazette hebdomadaire*, 1869, n° 13.

(5) CZAPEK et WEIL. *Archiv für experim. Pathol. und Pharmac.*, 32, 1893, p. 438.

(6) HANSEN. *Liebig's Ann. der Chemie*, 86, 1854, p. 208.

les chiens qui reçoivent, *per os*, des doses toxiques de sels solubles de tellure, de l'anorexie, de l'insomnie et un retard de la digestion gastrique. Leur muqueuse digestive est le siège d'une inflammation hémorragique diffuse. En injection sous cutanée, le tartrate de tellure détermine de l'agitation, des tremblements, une diminution des réflexes, de la somnolence, de la diarrhée, de la paralysie, une perte de connaissance, suivies de mort par arrêt de la respiration et du cœur. Par ailleurs, Brutti (1) constate qu'injectés au lapin, les sels telluriques solubles provoquent la mort à la dose de 0 gr. 002 par kilogramme. Confirmant Rabuteau et Joakimoglu (*loc. cit.*), l'auteur reconnaît que le tellurate de Na est 30 fois moins toxique que le tellurite, ce qui prouve que la réduction partielle des dérivés telluriques oxygénés augmente leur toxicité [propriété commune aux arsenicaux et aux composés séléniques (Joakimoglu, *loc. cit.*)]. La mort survient par suite de l'action nocive exercée sur le système nerveux, les vaisseaux et le sang (V. ci-après).

Rappelons que, d'après Hansen (*loc. cit.*), le tellure peut provoquer, chez le chien, une cataracte, avec dépôt blanchâtre à la surface du cristallin et dégagement de $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ à l'ouverture du globe oculaire. On peut se demander, cependant, si cette lésion est réellement attribuable au tellure, et s'il ne s'agit pas plutôt de la cataracte provoquée par la maladie des chiens, que Balzer (2) avait observée chez les animaux soumis à l'intoxication bismuthique.

En résumé, le tellure, du point de vue de ses effets toxiques, se rapproche du sélénium et de l'arsenic trivalent. Ces trois éléments déterminent, en effet, un arrêt diastolique du cœur (chez les batraciens), une chute de la pression sanguine (chez les animaux à sang chaud) et des paralysies dues à une action directe sur le système nerveux central (*Cf.* Czapek et Weil, *loc. cit.*).

B. CHEZ L'HOMME. — Hansen (*loc. cit.*) absorbe, pendant sept jours, une heure avant le repas, de 0 gr. 04 à 0 gr. 08 de tellurite de potassium; il éprouve, pendant les premières quarante-huit heures, de la somnolence et une exagération de l'appétit, suivie d'inappétence. Le septième jour, oppression cardiaque, tendance aux vomissements, salivation, état saburral. Ces troubles disparaissent le quatorzième jour. L'odeur alliagée de l'haleine est apparue dès les premières minutes après l'ingestion du tellurite potassique et a persisté pendant sept semaines. Par ailleurs, Hansen rapporte que Wohler, ayant travaillé à la préparation de l'éthyl-tellurid, son haleine et sa sueur dégageaient une forte odeur d'ail. D'après Mead et Gies (*loc. cit.*), l'absorption de l'acide tellurique en assez grande quantité provoque chez l'homme des nausées, de la somnolence, une certaine dépression nerveuse, de la constipation, un dégagement d'odeur alliagée par la respiration, la transpiration et les fèces. Enfin, Joakimoglu, qui prend par voie buccale 0 gr. 02 de tellurite de sodium, constate l'élimination respiratoire du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$, dès la quarante-cinquième minute [*Cf.* également Neusser (3), Combemale (4), Joguet (5)].

(1) BRUTTI. *Riv. Ven. d. Sc. Mediche*, 26, 1909, p. 76.

(2) BALZER. *Paris médical*, 12, 1922, p. 81.

(3) NEUSSER. *Wien. klin. Woch.*, 3, 1890, p. 437.

(4) COMBE MALE. *Bull. médical du Nord*, 1891, p. 12-21.

(5) JOGUET. *Thèse de Paris*, 1896.

			DOSE MINIMA toxique en Te en grammes	DOSE MINIMA toxique en Te en grammes
Dose minima toxique chez le lapin (par kilogramme).				
Préparation P, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie sous-cutanée.	0,005	0,00285
Préparation M, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie sous-cutanée.	$> 0,005$	$> 0,00285$
Préparation M, Na^2TeO^3	Suspension huileuse.	Voie intra-musculaire.	0,01	0,0057
Préparation M, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie intra-veineuse.	0,003	0,00171
Préparation M, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie buccale.	0,05	0,028
(Cf. Protocole I, V. Annexe.)				
Dose minima toxique chez la souris (par souris de 15 à 20 grammes).				
Préparation M, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie sous-cutanée.	0,0001	0,000057
Préparation P, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie sous-cutanée.	0,000025	0,000014
(Cf. Protocole XV.)				
Dose minima toxique chez la poule (par kilogramme).				
Préparation M, Na^2TeO^3	Solution aqueuse.	Voie intra-musculaire.	0,0025	0,0014
(Cf. Protocole XIV.)				

RECHERCHES PERSONNELLES.

I. *Toxicité.*

Nous avons étudié la toxicité des divers dérivés telluriques chez le *lapin*, la *poule* et la *souris*.

A. **DOSES TOXIQUES.** — a) *Tellurite de sodium.* — Nous nous sommes servi de deux préparations, que nous désignerons par les lettres P et M. La préparation P était incomplètement soluble dans l'eau; la préparation M était d'une solubilité parfaite. Le sel solubilisé, ou mis en suspension dans l'huile d'olive, a été administré au lapin par voies sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse ou buccale (Cf. Tableau p. 374).

Ces données montrent que :

1° Chez le lapin, le tellurite de sodium en solution est plus toxique par voie intra-veineuse que par voie sous-cutanée (environ 2 fois);

2° Administré dans le muscle, en suspension huileuse, le même sel est manifestement mieux supporté;

3° La toxicité du tellurite sodique diminue, si l'on administre ce composé *per os*;

4° La souris supporte mieux le tellurite de sodium que le lapin, alors que la poule semble plus sensible.

b) *Tellurite de potassium.* Préparation P, imparfaitement soluble. Dose minima toxique pour le lapin (par kilogramme) : voie sous-cutanée = 0 gr. 001 sel, soit 0 gr. 0005 Te.

Il en résulte que le tellurite de potassium est plus nocif que le tellurite de sodium (environ 5 fois) (Cf. Protocole II).

c) La toxicité des autres composés telluriques est résumée dans le Tableau I (p. 376).

Ces constatations permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° Aucun des composés telluriques étudiés, excepté l'iodotellurate de quinine, n'égale, en toxicité, le tellurite de sodium ou de potassium;

2° Parmi les corps examinés, le $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ et le $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Te}$

TABLEAU I.

COMPOSÉ	PRÉPARATION	SOLUTION ou SUSPENSION	DOSE minima toxique de dérivé par kilogr. en grammes	DOSE toxique en <i>Te</i> élément par kilogr. en grammes
<i>TeO</i> ²	<i>M.</i>	Susp. huileuse.	0,05	0,0363
<i>TeI</i> ²	<i>P.</i>	Susp. huileuse.	0,1	0,033
Iodo-tellurate de quinine.	<i>LM.</i>	Susp. huileuse.	0,025	—
	<i>G.</i>	Susp. huileuse.	0,01	—
	<i>M.</i>	Susp. huileuse.	0,03	0,0045
(<i>CH</i>) ² <i>Te</i>	<i>M.</i>	Sol. huileuse.	> 0,1	> 0,0809
(<i>C</i> ₆ <i>H</i>) ² <i>Te</i>	<i>M.</i>	Sol. huileuse.	0,1	0,045
4-éthylcyclotelluro- pentanedione. . .	<i>Morgan.</i>	Sol. aqueuse.	0,02	0,01
<i>Te</i> -élément	<i>LM.</i>	Susp. glycosée.	0,025	0,025
	<i>M.</i>	Susp. glycosée.	0,03-0,04	0,03-0,04
<i>Te</i> -colloïdal.	<i>M.</i>	Susp. aqueuse.	0,01	0,0001
<i>Bi</i> ² <i>Te</i> ³	<i>P.</i>	Susp. huileuse.	> 0,04	> 0,0192
(Cf. Protocoles IV à XIII.)				

sont les moins nocifs, lorsqu'on les administre par voie intramusculaire (1).

3° Le tellure-élément, injecté dans le muscle sous forme de suspension fine (milieu glycosé), est environ dix fois moins toxique que le tellurite de sodium, si l'on tient compte de la teneur tellurique de ce dernier sel;

4° La toxicité est en fonction non seulement de la richesse en *Te* du dérivé pris en considération, mais encore de sa constitution chimique. Ainsi, sous forme de iodo-tellurate de quinine, le *Te* est près de dix fois plus toxique que s'il fait partie d'un composé oxygéné (*TeO*²), ou iodé (*TeI*²);

5° Les dérivés telluriques solubles sont plus toxiques que les composés insolubles, par suite de leur absorption rapide et totale.

B. EFFETS TOXIQUES. — Les lapins qui succombent par suite

(1) La raison en est que, par suite de leur action nécrotisante sur le tissu musculaire, ces corps se résorbent mal (V. p. 387).

de l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de sels telluriques solubles, montrent des *convulsions*, des *parésies* ou des *paralysies généralisées*, de la *salivation* et de l'*hématurie*. Leur respiration dégage une forte *odeur alliagée* (V. p. 405).

II. Action du tellure sur le sang.

Le tellure jouit de propriétés hémolytiques, se manifestant aussi bien *in vitro* que dans l'organisme. Déjà Gmelin avait remarqué que le sang des lapins ayant succombé à la suite d'une intoxication tellurique aiguë, offrait une coloration violette. Cette coloration paraissait due à l'hémolyse intra-vasculaire et à l'altération cadavérique de l'hémoglobine dissoute dans le sérum (Hansen l'attribuait à la présence du tellure-élément, hypothèse peu vraisemblable). Ce qui est certain, c'est que chez tous les animaux qui meurent rapidement, par suite de l'administration par voie sous-cutanée, intra-veineuse ou buccale, de doses toxiques de Te, on constate un laquage du sang et la présence de l'hémoglobine dans l'urine [Cf. Beyer (1)]. Cette hémolyse s'effectue promptement, attendu que quelques heures déjà après l'injection sous-cutanée du tellurite sodique, le sang du cœur est hémolysé. L'examen microscopique révèle, d'ailleurs, des modifications quantitatives et qualitatives des hématies. Considérons, en effet, l'observation du *Cynocéphale* auquel nous avons administré *per os*, 0 gr. 1 de tellurite de sodium par kilogramme (en deux fois), et qui est mort six heures après l'ingestion de ce sel (Cf. *Protocole I*). La numération des globules rouges a montré que ceux-ci avaient subi une destruction intense (3.228.000 par millimètre cube). Ils offraient des modifications morphologiques, se traduisant par de la poïkilocytose, de l'anisocytose et des hématies nucléées. On constatait, en outre, la présence de stromas globulaires dans les capillaires (globules rouges déformés, pâles, pauvres en hémoglobine).

Cette hémolyse concorde avec les propriétés hémolytiques des sels telluriques solubles appréciées *in vitro*. Ces propriétés ont été étudiées, entre autres, par Luzatto (2). D'après l'auteur

(1) BEYER. *Archiv für Physiol.*, 1895, fasc. 3 et 4, p. 225.

(2) LUZATTO. *Arch. di Fisiolog.*, 7, 8, 1909-1910, p. 257.

italien, le tellurite de sodium détermine l'hémolyse de *sang total défibriné* à la dose de 0 gr. 0001, et celle des *hématies lavées, suspendues dans du sérum sanguin*, à la dose de 0 gr. 00005 à 0 gr. 0005. Il suffit, cependant, de débarrasser les globules du sérum, pour constater que cette dose hémolysante s'accroît de 100 à 200 fois. Il en résulte que *le sérum favorise l'hémolyse par le tellurite de sodium*. Cette action favorisante s'atténue, si l'on débarrasse le sérum de ses *lipoides* (par épuisement à l'éther de pétrole), ou si on l'appauvrit en *glycose*, en le dialysant.

Voici de quelle manière Luzatto envisage le mécanisme de l'hémolyse tellurique : le tellurite de sodium, sel oxygéné, subit, en présence du glycose du sérum, toute une série de réductions progressives, dont le premier terme est le méthyl-tellurid (combinaison avec un groupe CH^3) et dont la phase ultime est le tellure-élément à l'état colloïdal. Les stades intermédiaires de ce processus de réduction sont les *tellurures*, et l'*acide tellurique*, lesquels sont fortement hémolysants, au contraire du tellure-élément, qui ne l'est pas. En somme, *l'hémolyse tellurique est liée à la réduction progressive des sels telluriques oxygénés*.

Nous confirmons pleinement les propriétés hémolytiques du tellurite de sodium, appréciées *in vitro*. L'expérience résumée ci-après (v. p. 379), montre que la dose hémolysante de ce sel, pour les hématies de lapin (sang total défibriné à 5 p. 100), est de 0 gr. 0001 par centimètre cube.

III. Action du tellure sur la sécrétion rénale.

Mead et Gies (*loc. cit.*) ont étudié les modifications de la sécrétion rénale chez les chiens auxquels ils avaient administré le tellurite de sodium, le tartrate de tellure et l'oxyde de tellure en injection sous-cutanée, ou *per os*. Chez les animaux ayant absorbé des doses répétées, mais non toxiques, de tellure, les auteurs n'ont observé aucune variation du volume, de la densité et de la réaction de l'urine; celle-ci offrait, cependant, une coloration brun-foncé. L'urine des chiens intoxiqués contenait de l'*albumine* et des *pigments biliaires* [Cf. également Beyer (1)].

D'après Brutti (2), l'injection, au cobaye ou au lapin, de

(1) BEYER. *Archiv für Physiol.*, 1895, f. 3 et 4, p. 225.

(2) BRUTTI. *Rivista ven. di Science Mediche*, 26, 1909, p. 76.

TABLEAU I. — Pouvoir hémolytique du $\text{TeO} \cdot \text{Na}^2$ (hématies du lapin).

	SANG DÉFIBRINÉ, 5 p. 100		GLOBULES ROUGES LAVÉS, 5 p. 100	
	Une heure à 37°	Dix-sept heures température laboratoire	Une heure à 37°	Dix-sept heures température laboratoire
Témoin eau physiologique . . .	Hémolyse 0.	Hémolyse 0.	Hémolyse 0.	Hémolyse faible.
0,01	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.
0,002	Hémolyse complète	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.
0,001	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.	Hémolyse presque complète.	Hémolyse complète.
0,0002	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.	Hémolyse presque complète.	Hémolyse complète.
0,0004	Hémolyse complète.	Hémolyse complète.	Hémolyse presque complète.	Hémolyse complète.
0,00002	Traces d'hémolyse.	Hémolyse complète.	Hémolyse partielle.	Hémolyse complète.
0,00001	Hémolyse 0.	Hémolyse complète.	Hémolyse 0.	Hémolyse complète.
0,000002	Hémolyse 0.	Traces d'hémolyse.	Hémolyse 0.	Hémolyse complète.
0,000001	Hémolyse 0.	Hémolyse 0.	Hémolyse 0.	Hémolyse complète.

Tellurite
de Na.

0 gr. 03 à 0 gr. 05 de tellurate de sodium par kilogramme, déclenche une *glycosurie* de 3 à 10 grammes p. 100, précédant l'hémoglobinurie; cette glycosurie évolue en l'absence de toute hyperglycémie.

..

Conclusions générales. — L'ensemble de ces recherches montre que le tellure, plus toxique sous forme de sels solubles que de dérivés insolubles, encore moins nocif lorsqu'il est administré par voie intra-musculaire à l'état de Te-élément, est un corps assez maniable, du point de vue posologique. En effet, à la condition de s'adresser à des doses suffisamment petites, répétées à des intervalles convenables, le tellure, quelle que soit la constitution chimique du dérivé envisagé, ne détermine aucun trouble toxique grave, ni aucune modification fâcheuse des échanges nutritifs ou de l'élimination rénale.

Administré à des doses toxiques, le tellure se révèle comme un poison du système nerveux et du sang. Les troubles gastro-intestinaux constatés chez les sujets l'ayant absorbé par voie buccale, sont attribuables à une action locale, consécutive à la réduction des sels telluriques au niveau de la muqueuse stomacale et intestinale. L'action nocive sur la sécrétion rénale (albuminurie, glycosurie, présence de pigments biliaires), quoique incontestable, est cependant de beaucoup plus atténuée que celle du mercure; elle se rapproche plutôt de celle du bismuth.

II. — Mode de résorption.

1° VOIE DIGESTIVE. — Administré *per os*, sous forme de sels solubles, le tellure est résorbé par la muqueuse digestive, ainsi qu'il ressort des phénomènes morbides observés et des analyses pratiquées par nous (V. page 396). Cette résorption est précédée d'une réduction plus ou moins intense, s'opérant *in situ*. Hansen (*loc. cit.*) fut le premier à la constater; il rapporte, en effet, que chez un chien ayant absorbé du tellurite de potassium par la bouche, la muqueuse de l'estomac et de l'intestin offrait une couleur noire, qui diminuait progressivement de la surface vers la profondeur. Les réactions chimiques (solubilité dans

les alcalis et les acides) démontraient que cette coloration était due à la présence du *Te*-élément réduit. Cette réduction locale a été constatée également par Mead et Gies (*loc. cit.*), lesquels ont remarqué qu'elle s'effectuait non seulement à la surface de la muqueuse, mais encore dans son intimité; les matières fécales prenaient, de ce fait, une teinte noirâtre.

Ainsi, un contraste frappant apparaît entre les sels solubles de *tellure* et de *bismuth*, quant à la manière dont ces sels se comportent au contact de la muqueuse digestive : *alors que le tellure réussit à traverser la paroi intestinale et à pénétrer dans l'organisme, le bismuth, quelle que soit la forme sous laquelle on l'administre* (1), *n'est résorbé que difficilement par voie intestinale*. D'ailleurs, cette résorption du tellure pris *per os* dépend, en grande partie, de l'espèce animale; il résulte de nos recherches que le *Te* est moins bien assimilé par le lapin que par le chien et l'homme (influence probable de la réaction des sucs digestifs et de la flore intestinale).

2° VOIE SOUS-CUTANÉE OU INTRA-MUSCULAIRE. — Nous avons étudié le mode de résorption du tellure au point d'inoculation. Les dérivés solubles ont été injectés sous la peau ou dans le muscle du râble; les sels insolubles et le *Te*-élément ont été administrés exclusivement par voie intra-musculaire.

La méthode utilisée a été l'examen du processus de résorption sur coupes à la paraffine, après coloration à l'hématine-éosine-orange, au bleu polychrome de Unna, ou par la méthode de Curtis, après fixation au Bouin-Brasil, ou au formol à 40 p. 100; ce dernier fixateur nous a fourni les meilleurs résultats.

a). RÉSORPTION DU *Te* INTRODUIT PAR VOIE SOUS-CUTANÉE. — Quatre lapins ont reçu sous la peau du *tellurite de sodium*, à des doses variant de 0 gr. 002 à 0 gr. 01 p. 1.000. Ils ont été examinés du premier au sixième jour.

Lapin 405 D, reçoit 0,01 p. 1.000; mort après vingt heures.

Lapin 408 D, reçoit 0,007 p. 1.000; mort après vingt heures.

Lapin 406 D, reçoit 0,003 p. 1.000; mort après trois jours.

Lapin 407 D, reçoit 0,002 p. 1.000; sacrifié le sixième jour.

Chez tous ces lapins l'examen histologique de la peau, intéressant l'endroit

(1) Exception faite de l'acétyloxyaminophénylarsinate basique de bismuth, lequel, administré *per os* à l'état de solution, facilite le passage du *Bi* à travers la muqueuse digestive de l'homme (Fournier et Levaditi).

où l'injection avait eu lieu, montre une exsudation fibrineuse et une diapédèse leucocytaire intenses. Les polynucléaires sont atteints de caryolyse et de caryorrhexis, leurs noyaux sont fragmentés et hyperchromatiques, leur cytoplasma, mal coloré, est dépourvu de granulations. Chez le lapin 406 D, les fibres musculaires sont imprégnées de pigment brun: le lapin 407 D, sacrifié le sixième jour, montre un début d'organisation autour du foyer diapédétique, se traduisant par une néo-formation vasculaire et la présence de fibroblastes. *Chez aucun de ces animaux, nous n'avons constaté la réduction locale du tellure* (absence de dépôt tellurique noir).

Il s'ensuit que lorsqu'on introduit un sel tellurique soluble dans le tissu cellulaire sous-cutané, à des doses convenables, la résorption du tellure s'opère rapidement; elle s'accompagne d'une réaction exsudative et inflammatoire locale, sans réduction du Te in situ.

b) RÉSORPTION DU TE INTRODUIT PAR VOIE INTRA-MUSCULAIRE.

Nous examinerons le processus de résorption suivant la nature du dérivé tellurique utilisé.

1° *Tellurite de sodium en suspension huileuse.* — Deux animaux, les lapins 620 C et 823 C, ont reçu, par voie intra-musculaire, 0 gr. 003 et 0 gr. 002 de tellurite de sodium en suspension dans l'huile. Ils ont été sacrifiés cent et cent et un jours après l'injection. Chez le lapin 823 C, nous n'avons décelé ni lésions, ni traces de tellure au point d'inoculation. Chez le lapin 620 C, sacrifié le centième jour, les fibres musculaires, atteintes de nécrose de coagulation, étaient entourées d'une masse de polynucléaires dégénérés. Tout autour, on constatait une régénérescence des myofibrilles et une réaction monocytaire (plasmocytes et lymphocytes), ainsi que la présence de *cellules granulo-adipeuses*. Absence de Te réduit.

Donc : *résorption totale de tellure sans réduction in situ.*

2° *Trioxyde de tellure.* Le trioxyde de tellure, corps blanc-jaunâtre, d'aspect cristallin, a été utilisé en suspension huileuse. Voici les animaux qui en ont reçu par voie intra-musculaire :

Lapin 536 D, reçoit 0 gr. 05 p. 1.000; sacrifié le troisième jour.

Lapin 537 D, reçoit 0 gr. 05 p. 1.000; sacrifié le septième jour.

Lapin 538 D, reçoit 0 gr. 05 p. 1.000; sacrifié le dixième jour.

Lapin 490 D, reçoit 0 gr. 05 p. 1.000; sacrifié le quarante-septième jour.

Constatations. — Au troisième jour, les cristaux jaunâtres de TeO_3 , situés au centre d'une exsudation fibrineuse et hémorragique, sont entourés de nombreux polynucléaires; on ne constate, à ce moment, aucune trace de tellure réduit à l'état de granulations noires.

Du septième au quarante-septième jour, on retrouve les mêmes cristaux jaunâtres de TeO_3 environnés de polynucléaires caryolysés; mais à la périphérie apparaissent de nombreux macrophages dont le cytoplasma est rempli de granulations noires de tellure-élément réduit. De plus, on distingue des cellules géantes ovalaires dont les noyaux sont situés aux deux pôles; or, alors que dans la partie centrale du cytoplasma on ne décèle nulle trace de tellure, par contre, la zone périnucléaire en est farcie (cf. pl. IX, fig. 6 et 7).

Ces constatations montrent que le TeO_2 commence par se solubiliser (fort probablement sous l'influence des leucocytes polynucléaires), et qu'à cet état soluble il forme un complexe protéo-tellurique à Te dissimulé. Ce complexe est absorbé par les macrophages et les cellules géantes et subit une réduction dans le cytoplasma de ces cellules. Cette réduction s'exerce surtout au voisinage de la zone périnucléaire, là où les phénomènes

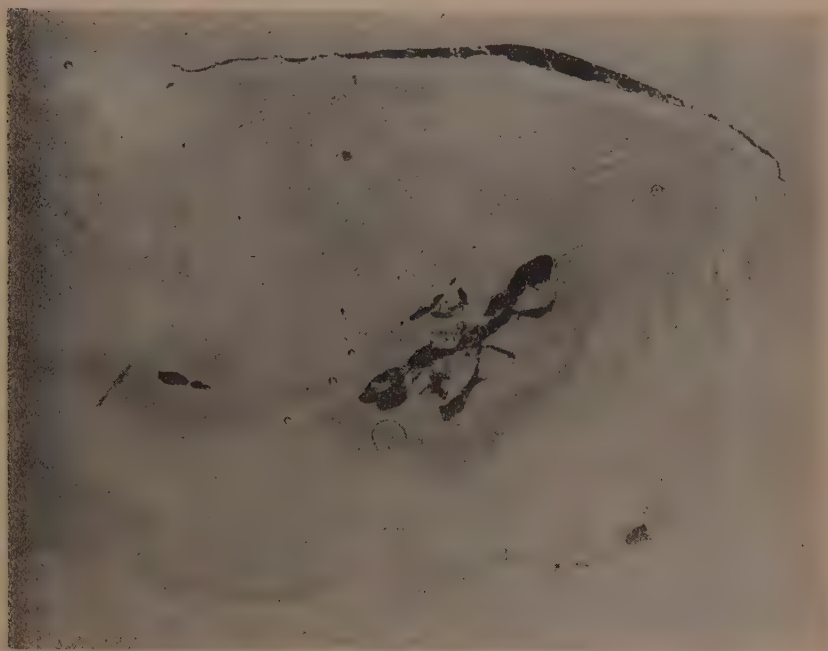


FIG. 4. — Lapin 365 D : Te-élément injecté par voie intra-musculaire. Examiné dix jours après l'inoculation. Dépôt tellurique. Photo P. Jeantel.

d'oxydation et de réduction sont le plus accusés. La réduction du tellure est donc un processus éminemment vital, en fonction de l'activité physiologique du noyau et du cytoplasma (macrophages et cellules géantes).

3° Tellure-élément réduit (suspension glycosée). 19 lapins ont servi à l'étude du mode de résorption du Te-élément administré par voie intra-musculaire. Ces animaux ont reçu de 0 gr. 025 à 0 gr. 3 Te par kilogramme; ils sont morts ou ont été sacrifiés du deuxième au cent neuvième jour.

CONSTATATIONS (1). — Au lieu d'inoculation, la coupe montre une zone centrale où siège le tellure injecté, lequel persiste dans le muscle des semaines et des mois [nous l'avons toujours décelé, quel que soit le moment où l'examen a été pratiqué (jusqu'au deux centième jour)] (fig. 1). Il y est présent sous forme de cristaux aciculaires ou de grains amorphes (fig. 2 et 3). Le foyer tellurique est entouré de polynucléaires caryolysés (fig. 4) et de fibres musculaires atteintes de nécrose de coagu-

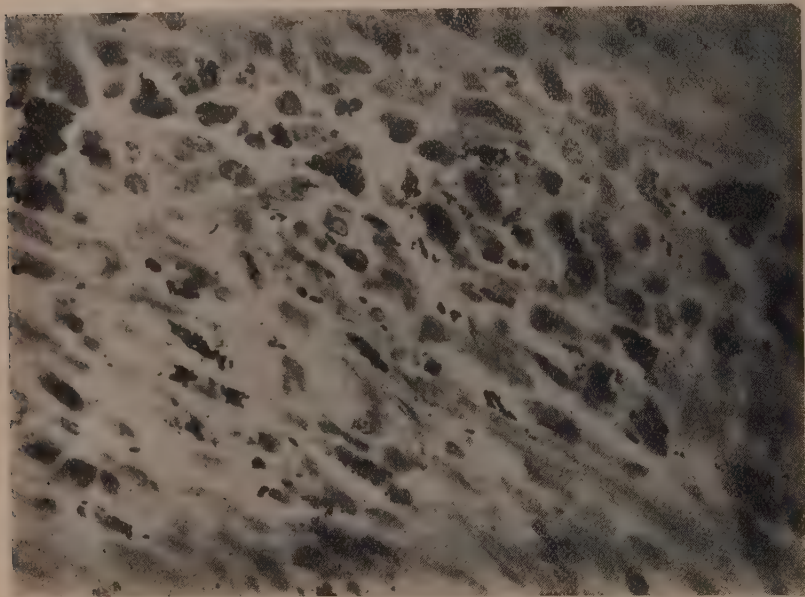


FIG. 2. — *Lapin 15 A* : *Te*-élément injecté par voie intra-musculaire (0 gr. 2 par kilogramme), quatre-vingt-huit jours après l'inoculation. Coupe de muscle. Phagocytose et réduction intra-cellulaire du *Te*.

lation. Chez des animaux examinés le dix-septième et le vingtième jour, nous avons constaté de petites aiguilles de tellure entre les *disques des myofibrilles*, au niveau des fibres musculaires épargnées par le processus dégénératif. Le tout est emprisonné dans un tissu réactionnel constitué par des vaisseaux néoformés, des fibres musculaires en état de *myophagie* et de *myo-régénérescence* (pseudo-cellules géantes; cf. fig. 5, 6 et 7)

(1) LEVADITI et M^{me} DIMANCESCO-NICOLAU, *C. R. Soc. de Biol.*, 95, 1926, p. 459.

et de très nombreux monocytes macrophagiques. Ces monocytes, de même que les endothéliums et les cellules fixes du tissu conjonctif, en un mot, les éléments du *tissu réticulo-endothélial*, renferment une quantité considérable de tellure réduit. Voici l'aspect le plus caractéristique du *Te* intra-cellulaire : le noyau du macrophage, souvent rejeté vers la périphérie, montre un réseau de chromatine non imprégné de tellure. Celui-ci offre l'apparence de grains amorphes, de bâtonnets ou



FIG. 3. — *Lapin 15.4* : *Te*-élément injecté par voie intra-musculaire (0 gr. 2 par kilogramme). Examiné quatre-vingt-huit jours après l'inoculation. Coupe de muscle. Phagocytose et réduction intra-cellulaire du *Te*. Photo P. Jeantet.

de filaments inclus dans le cytoplasma et accolés, soit à des granulations protoplasmiques, soit à des vacuoles. On a l'impression que le tellure est réduit au voisinage de l'appareil mitochondrial de la cellule. Même disposition dans les éléments giganto-cellulaires, où les grains telluriques abondent, surtout à proximité de la zone périnucléaire (cf. fig. 8). Il est important de constater qu'à l'intérieur du cytoplasma, le tellure granuleux

offre des teintes allant du brun clair au brun foncé et au noir, comme si chacune de ces teintes correspondait à une phase donnée de sa réduction intra-cellulaire.

Le *Te* se retrouve également dans les cellules sarcolemmiques qui assurent la myophagie et la myorégénérescence, ainsi que dans les éléments conjonctifs, loin du dépôt tellurique central (cf. pl. IX, fig. 4 et 8).

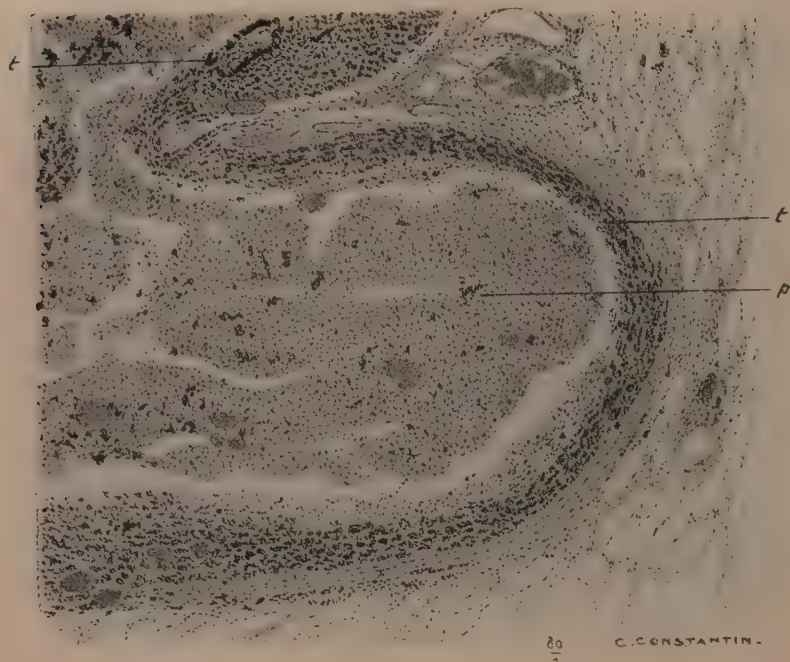


FIG. 4. — *Lapin 364 D : Tellurure de bismuth.* Injection de 0 gr. 04 par kilogramme (suspension dans l'eau glycosée). Examiné vingt-deux jours après l'inoculation. Coupe de muscle. *p*, amas de polynucléaires contenant du tellurure de Bi noir; *t*, zone réactionnelle macrophagique, avec tellure réduit intra-cellulaire. Coloration hématoéine-éosine-orange. Gross. : 80/1.

4^o Biiodure de tellure et composé iodo-quinique. — Un lapin ayant reçu du biiodure de tellure (0 gr. 25 p. 1.000) a été examiné soixante jours après l'injection intra-musculaire. Les macrophages contenaient de nombreuses granulations telluriques, dont la teinte variait du marron foncé au noir. Réaction de régénérescence musculaire intense. Les animaux injectés avec le dérivé iodo-quinique ont été au nombre de quatre; ils ont été sacrifiés du trente-deuxième au quatre-vingt-treizième jour (trente-troisième, trente-troisième, soixante-troisième et quatre-vingt-treizième jour). Le tellure fut retrouvé au

point d'inoculation soixante-trois jours après l'administration du médicament. En général, les modifications histologiques correspondaient à celles observées chez les animaux traités avec le *Te*-élément. Ici aussi, des cellules géantes à noyaux périphériques contenaient des granulations telluriques, granulations d'autant plus fines que l'on se rapprochait du centre de la cellule.

5° *Diphényl-tellure et méthyl-tellurid.* — Chez les 7 lapins inoculés, par voie intra-musculaire, avec le diphényl-tellure (de 0 c. c. 05 à 0 c. c. 1 p. 1.000), l'aspect des lésions locales est tout autre. Ces animaux ont été sacrifiés ou sont morts du troisième au dix-septième jour. Or, malgré la durée assez prolongée du temps d'observation, nous n'avons jamais constaté *in situ* une réduction du tellure sous forme de granulations brunes ou noires. Au milieu



FIG. 5. — *Lapin 251 D* : Injection intra-musculaire de 0 gr. 05 *Te*-élément par kilogramme. Examiné le dixième jour. Coupe de muscle. *m*, fibre musculaire en voie de dégénérescence; *te*, granulations telluriques; *mo*, mononucléaire. Début de myophagie. Coloration hématoxyne-éosine-orange. Gross. : 750/1.

d'une réaction fibrino-leucocytaire, le tissu était nécrosé (aussi bien les fibres musculaires que les éléments conjonctifs). Même constatation chez deux lapins inoculés, par la même voie, avec le $(CH^3)_2Te$, et sacrifiés le troisième et le huitième jour, avec, toutefois, cette différence qu'ici, le foyer de nécrose était entouré d'une zone de réaction monocyttaire et giganto-cellulaire. Il en résulte que la réduction locale du tellure ne s'opère pas en présence de tissus dépourvus de vitalité.

CONCLUSIONS. — Il s'agit, en l'espèce, d'un double processus :

d'une part, les éléments appartenant au système réticulo-endothélial phagocytent le tellure injecté; d'autre part, ces éléments assimilent le *Te* préalablement solubilisé et le réduisent au sein de leur protoplasma. Nous avons l'impression que le tellure comme d'ailleurs le bismuth (1); subit d'abord une solubilisation locale, pour donner lieu à un complexe protéo-métallique à *Te* dissimulé. Les monocytes, les fibres musculaires.

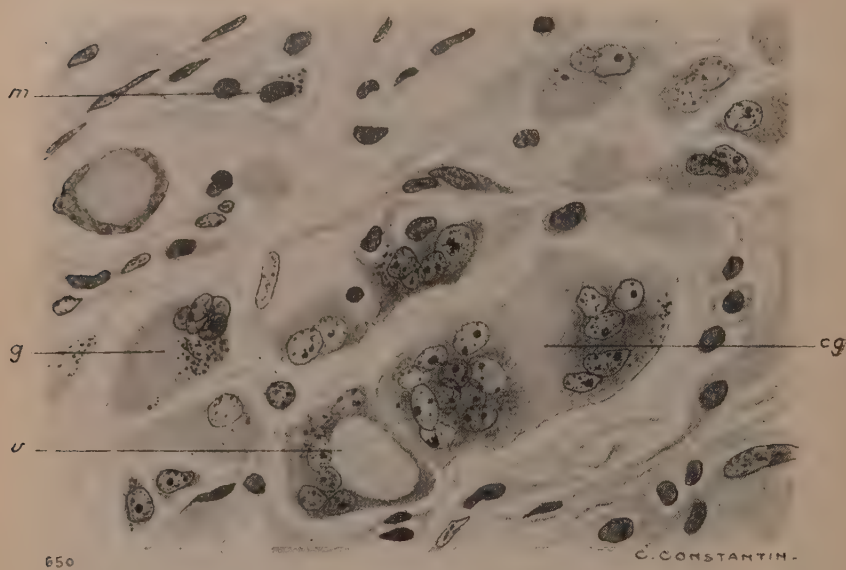


FIG. 6. — *Lapin 411 D* : Injection intra-musculaire de 0 gr. 2 *Te*-élément par kilogramme (suspension glucosée). Examiné quinze jours après l'inoculation. *cg*, cellule géante avec réduction tellurique au voisinage des noyaux; *g*, cellule géante plus petite avec granulations telluriques péri-nucléaires; *v*, cellule géante avec vacuole cytoplasmique; *m*, macrophage contenant des granulations de *Te*. Coloration hématoxyne-éosine-orange. Gross. 650/1.

et les cellules géantes assimilent ce complexe et le réduisent, la réduction, phénomène éminemment vital, apparaissant comme un moyen défensif dirigé contre la toxicité des dérivés telluriques solubles. Cette réduction semble assurée par l'appareil mitochondrial des éléments qui entrent dans la constitution du système réticulo-endothélial.

(1) LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN. Ces *Annales*, 40, 1926, p. 541.

Ce qui, à notre avis, démontre la réalité de cette solubilisation préalable du tellure, précédant la réduction intra-cellulaire, c'est le fait qu'entre le dépôt du tellure injecté et les cellules dont le cytoplasme contient du *Te* réduit, il existe toute une zone de leucocytes polynucléaires caryolysés et de fibres musculaires nécrosées, zone totalement dépourvue de tellure.



FIG. 7.— Lapin 251 D : Injection intra-musculaire de 0 gr. 05 *Te*-élément par kilogramme. Examiné le dixième jour. Coupe de muscle; myophagie. *m*, fibre musculaire dégénérée; *mo*, myophage à cytoplasma vacuolaire; *te*, granulations telluriques; *k*, myophage en voie de cinèse, contenant des granulations telluriques. Coloration à l'hématéine-éosine-orange. Gross. : 750/1.

La réduction n'apparaît que là où les éléments cellulaires du foyer réactionnel jouissent d'un métabolisme nucléo-cytoplasmique intense (1). Nous en avons la preuve dans l'absence de

(1) D'après Gies et Mead (*loc. cit.*), la réduction s'opère en présence des tissus, même s'il s'agit de sels telluriques solubles dans les humeurs de l'organisme. Par ailleurs, Joakimoglu et Hirose (*loc. cit.*) constatent que le muscle du cœur de grenouille, perfusé avec une solution de tellurite de sodium, devient noir au bout de quinze minutes (oreillette). Les bactéries vivantes réduisent le tellurite sodique (Joakimoglu, *loc. cit.*).

réduction tellurique locale chez les animaux injectés avec le méthyl-tellurid et le dyphényl-tellure. Ces derniers composés, exerçant une action nécrosante sur les tissus, suppriment les facultés réductrices de ces tissus.

Quoi qu'il en soit, ces observations microscopiques démontrent que *le tellure persiste fort longtemps au niveau du muscle injecté*. Sa résorption est lente et progressive, surtout lorsqu'on

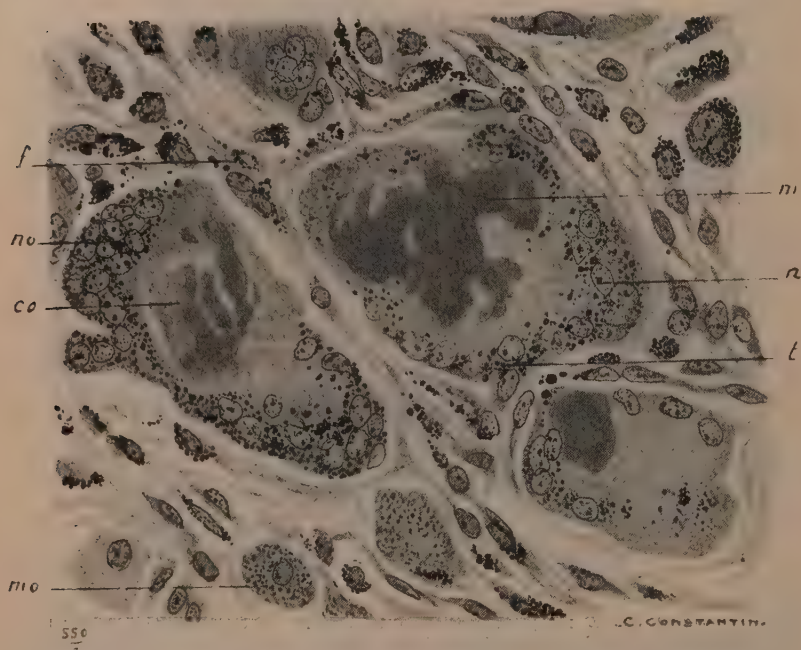


FIG. 8. — *Lapin 536 D* : Injection intra-musculaire d'oxyde de tellure (0 gr. 05 par kilogramme, en suspension huileuse) Examiné trois jours après l'injection. *n*, cellule géante contenant au centre de l'oxyde de tellure jaune (*m*), et, à la périphérie, dans la zone périnucléaire, des granulations telluriques noires (*t*); *co*, oxyde de tellure dans une autre cellule géante et réduction tellurique péri-nucléaire (*no*); *f*, fibroblaste contenant des granulations telluriques; *mo*, gros mononucléaire rempli de grains de *Te*. Coloration à l'hématéine-éosine-orange. Gross. : 550/1.

s'adresse à des dérivés telluriques insolubles, tels que l'oxyde de tellure, le composé iodo-quinique, ou le *Te*-élément. De ce point de vue, le tellure semble donc se comporter comme le bismuth.

Ajoutons que la vitesse de la résorption dépend de la nature du dérivé tellurique utilisé, le *Te*-élément étant celui qui persiste le plus longtemps *in situ*.

*
* *

FORMATIONS ASTÉROÏDES AUTOUR DES DÉPÔTS TELLURIQUES (1).

Au cours de nos recherches, il nous a été donné d'observer le fait suivant :

Un lapin, 866 C, reçoit, par voie intra-musculaire, 0 gr. 016 d'une suspension huileuse de *Te*, obtenue par voie de réduction (tellurite de sodium en présence de chlorure de stanium). L'animal est sacrifié quatre-vingt-neuf jours après l'injection. Les coupes de muscles montrent la présence de tubercules au milieu desquels on distingue des agglomérats de tellure noir (cf. fig. 9). Ces agglomérats offrent, à la périphérie, une disposition nettement filamenteuse; ils sont emprisonnés dans une gangue incolore et amorphe. Le dépôt tellurique (T) est entouré d'une rosace de massues ressemblant à celles de l'actinomycose, ou des formes actinomycosiques du bacille tuberculeux et ayant les mêmes réactions tinctoriales. Les asters sont inclus dans un tissu dont la structure rappelle celle des tubercules : quelques polynucléaires, des cellules épithélioïdes, des macrophages contenant des grains telluriques (M) et de rares cellules géantes.

L'*Actinomyces* n'est pas le seul micro-organisme capable de donner lieu *in vivo* à des formations actéroïdes constituées par des massues. Le bacille de la tuberculose se comporte de même, ainsi que l'ont démontré Babès et Levaditi (2), confirmés par Friedrich (3), Schulze (4), Lubarsch (5), Daloris (6). Des formes actinomycosiques des bacilles para-tuberculeux ont été décrites par Lubarsch (*loc. cit.*), puis par Limousin (7). Enfin Magrou (8) observe chez le cobaye, inoculé dans le testicule

(1) LEVADITI et M^{me} DIMANESCO-NICOLAU, *C. R. de la Soc. de Biol.*, **95**, 1926, p. 531.

(2) BABÈS et LEVADITI, *C. R. Acad. Sc.*, **124**, 1897, p. 791; *Arch. de Méd. expér.*, **9**, 1902, p. 1041.

(3) FRIEDRICH, *Deut. med. Woch.*, **23**, 1897, p. 653.

(4) SCHULZE, *Zeit. f. Hyg.*, **31**, 1899, p. 153.

(5) LUBARSCH, *Zeit. f. Hyg.*, **31**, 1899, p. 187.

(6) DALORIS, Rech. expér. sur les formes actinomycosiques du bacille de la tuberculose type aviaire. *Thèse de Toulouse*, 1901.

(7) LIMOUSIN, *Ces Annales*, **38**, 1924, p. 713.

(8) MAGRŒC, *Les grains botriomycosiques*. Publication de l'Institut Pasteur, Paris, 1914, Barnéoud.

avec le staphylocoque de la botryomycose du cheval, l'apparition de massues autour des colonies microbiennes.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le mode de formation et la nature de ces massues. Israël et Boström les considèrent comme un produit de dégénérescence des mycéliums; Lubarsch admet qu'il s'agit d'une réaction de défense de la part du micro-organisme; enfin, d'après Magrou (*loc. cit.*), les massues proviennent d'un épaissement de la membrane

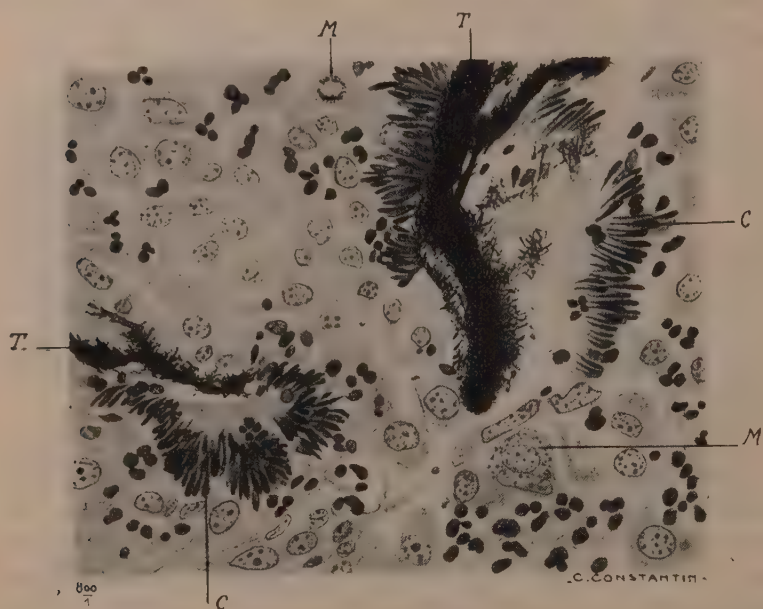


FIG. 9. — Lapin 866 C : Injection intra-musculaire de 0 gr. 016 *Te. élément* par kilogramme. Formation astériques autour du dépôt tellurique. T, dépôt tellurique; C, rosace de massues; M, macrophages contenant des grains telluriques. Coloration à la safranine-aniline. Gross. : 600/1.

microbienne par sécrétions de strates concentriques et d'une imprégnation de la paroi par des substances organiques et minérales. Ainsi, quelle que soit l'hypothèse envisagée, on admet que la formation de massues implique l'activité vitale des micro-organismes astérogènes, soit dans un sens régressif (dégénérescence), soit dans un sens prolifératif (sécrétion de couches concentriques). Or, nous apportons la preuve que des corps inorganiques, tels que le tellure, peuvent occasionner,

in vivo, la production de massues analogues, et que, par conséquent, l'activité vitale des éléments astérogènes n'est pas indispensable à la genèse de ces massues.

CONCLUSIONS. — Nos constatations montrent que *les massues caractéristiques des micro-organismes à formes actinomycosiques (actinomycètes, bacille tuberculeux et pseudo-tuberculeux, staphylocoque de la botryomycose) peuvent apparaître en dehors de l'activité vitale des éléments astérogènes*. En effet, *des corps inorganiques, tels que le tellure, peuvent, dans certaines conditions, donner naissance à des massues typiques du point de vue morphologique et tinctorial*. Ces massues paraissent être élaborées par les cellules de l'organisme-hôte, très probablement aux dépens de quelque principe protéo-minéral provenant, en partie de ces cellules, en partie des corps astérogènes, quels qu'ils soient.

III. — Répartition du tellure dans l'organisme.

Deux méthodes ont servi pour préciser la répartition du tellure dans l'organisme : *l'analyse chimique des organes et l'étude macroscopique et microscopique des tissus*.

I. — ANALYSE CHIMIQUE.

Les seules données trouvées dans la littérature sont celles rapportées par Gies et Mead (1). Ces auteurs ont analysé les organes d'un chien ayant reçu une injection sous-cutanée de 1 gramme de tartrate de tellure, soit 0 gr. 038 de *Te*. Après destruction de la matière organique, l'analyse a révélé les quantités suivantes :

Foie	12 milligrammes.	} <i>Te</i> .
Rein	9 milligrammes.	
Bile	7 milligrammes.	
Cerveau	3 milligrammes.	

D'après ces analyses, le foie semblerait l'organe le plus riche

(1) GIES et MEAD. *Americ. Journ. of Physiol.*, 3, 1900, p. 20.

en tellure. Nous remarquerons, toutefois, que, d'après nos propres constatations, la teneur tellurique de la glande hépatique, calculée par gramme de matière sèche, est inférieure à celle du rein.

RECHERCHES PERSONNELLES (1). MÉTHODE UTILISÉE. — 0 gr. 50 d'organes desséchés sont introduits dans une fiole de Kjeldahl. La matière organique est détruite à chaud par le mélange sulfo-nitrique. Après destruction complète, on évapore à sec et on reprend le résidu avec 2 cent. cubes d'eau distillée.

Réactifs :	A.	Sulfate de quinine.	2 grammes.
		Eau distillée.	100 cent. cubes.
		Acide sulfurique pur.	5 cent. cubes.
	B.	Iodure de potassium.	40 grammes.
		Eau distillée.	100 grammes.

La dernière solution doit être conservée à l'abri de la lumière, en présence d'une solution benzénique de iodure de tétracétylammonium. L'agiter avant l'utilisation, afin de la débarrasser de l'iode libre.

Réaction : On ajoute au résidu repris par l'eau distillée, 1 cent. cube du réactif A et 2 cent. cubes du réactif B. La présence du *Te* est révélée par l'apparition d'un précipité brun-acajou.

Dosage : La teneur tellurique est appréciée par comparaison avec la densité du précipité obtenu, dans les mêmes conditions, à l'aide de solutions titrées de $\text{Te O}^2\text{Na}^3$.

Observation : Pratiquement, la quantité de *Fe* présenté dans 0 gr. 5 d'organes est trop petite pour troubler la réaction. Le *Fe* donne d'ailleurs un précipité brun qui apparaît bien plus lentement.

Cette méthode, bien que n'offrant pas la précision rigoureuse du procédé de Girard et Fourneau, utilisé pour la recherche du bismuth, est cependant suffisamment sensible, puisqu'elle permet de déceler jusqu'à 2 microgrammes de tellure.

Résultats : Les lapins ayant servi à nos recherches sont au nombre de 9; 4 ont reçu du tellurite de sodium par voies sous-cutanée, intra-veineuse ou buccale; 5 ont été traités par le tellure-élément administré dans le muscle du râble.

1° *Tellurite de sodium* ($\text{Te} = 57,5$ p. 100). Les résultats sont consignés dans le tableau III.

Ces chiffres montrent : 1° que la plus grande quantité de tellure se retrouve au point d'injection; 2° que, parmi les organes analysés, le rein est le plus riche en tellure (de 50 à

(1) LEVADITI et MANIN, *C. R. Soc. de Biol.*, 95, 1926, p. 652.

TABLEAU III.

LAPIN	QUANTITÉ de TeO_2Na^2 p. 1.000 en grammes	MORT APRÈS	TE-ÉLÉMENT, EN MICROGRAMMES, PAR GRAMME DE MATIÈRE SÈCHE											
			Point d'égéculatíon	Rein	Rat.	Foie	Poumon	Ganglions mésentériques	Matières fécales	Intestin	Cerveau	Testicule	Sang	
435 D	0,003 (veines).	22 h.	—	64	—	8	4	—	16	—	0	—	—	
444 D	0,04 (sous cutané).	24 h.	400	50	—	42	8	—	—	—	—	—	—	
405 D	0,04 (sous-cutané).	20 h.	> 4 milligr.	50	8	4	12	0	2	0	2	—	0	

TABLEAU IV.

LAPIN	QUANTITÉ de Te p. 1.000 en grammes	SACRIFICES APRÈS	Muscle	Rein	Rate	Foie	Poumon	Thymus	Ganglions mésentériques	Moelle ossuse	Appendice	Rectum	Cerveau	Testicule	Sang	Graisse	Matières fécales	Intestin	Urine par litre
866 C	0,004	99 j.	80	—	0	0	4	—	—	—	—	—	—	4	0	—	—	—	—
144 D	0,03	5 j.	> 4 milligr.	72	450	0	4	—	0	—	—	—	0	2	—	—	100	0	140
254 D	0,05	40 j.	> 4 milligr.	64	7	8	0	—	—	—	—	—	4	0	—	—	—	—	—
24 A	0,1	109 j.	> 4 milligr.	80	25	0	4	—	16	—	—	—	0	—	0	—	—	—	—
45 A	0,2	88 j.	> 4 milligr.	> 4 milligr.	442	60	128	56	420	48	200	0,4 milligr.	8	—	0	0	—	—	—

64 μ grammes); 3° que la teneur tellurique du foie, du poumon, de la rate et du testicule est relativement faible; 4° enfin, que le tellure s'élimine par les matières fécales.

2° *Tellure-élément* administré par voie intra-musculaire (Cf. Tableau IV).

Chez quatre de nos animaux, sacrifiés du cinquième au cent neuvième jour, le muscle injecté contenait des quantités considérables de tellure (bien supérieure à 1 milligramme par gramme de matière sèche). *Le tellure se comporte donc comme le bismuth, quant à la formation de dépôts métalliques assurant une résorption lente et continue du principe actif.* Les chiffres concernant le lapin 15 A, sacrifié le *quatre-vingt-huitième jour*, sont des plus instructifs, du point de vue de la teneur tellurique des divers tissus. Ils montrent que le rein, le poumon et certains organes lymphoïdes, tels que la rate et l'appendice, sont les plus riches en tellure, lequel est absent du sang et de la graisse épiploïque. Il semble que la teneur tellurique des divers organes augmente proportionnellement à la quantité de *Te* administrée et à la durée de la survie des animaux. *Le tellure s'élimine par les matières fécales (100 μ gr.) et l'urine (140 μ grammes par litre); il nous a été impossible de le déceler dans le sang.*

3° *Voie buccale.* — Un lapin, 96 A, ayant reçu, *per os*, 40 gr. 125 de tellurite de sodium, nous a fourni les chiffres suivants :

	PAR GRAMME de matière sèche
Rein	200 μ gr.
Poumon	12 μ gr.
Ganglions mésentériques	0 μ gr.
Rate	0 μ gr.
Cerveau	0 μ gr.
Sang	0 μ gr.

II. — ASPECT MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE DES ORGANES.

Le tellure offre ceci de particulier, que sa réduction dans les organes où il s'accumule leur confère une coloration noire,

facile à apprécier de visu. Hansen (1) a, le premier, insisté sur cette particularité. En effet, cet auteur remarque, chez un chien injecté avec du tellure par voie intra-veineuse (0 gr. 5 tellurite de potassium), une coloration noire-bleuâtre de la *muqueuse digestive*, du *rein*, de la *glande parotide* et de la *paroi vésicale*, coloration que l'analyse chimique met sur le compte du tellure-élément réduit.

Nous avons confirmé cette constatation au cours de nos nombreuses expériences sur le lapin. Chez les animaux auxquels nous avons administré des quantités assez considérables de tellure (sous forme d'élément, ou de dérivé iodo-quinique), et qui ont survécu longtemps, le *rein*, l'*appendice*, le *thymus* et les *follicules lymphatiques* de l'intestin grêle et du côlon, offraient une teinte allant du gris ardoise au noir foncé (cf. *pl. IX*, fig. 3). A en juger d'après la réduction *macroscopique*, il résulte que le tellure s'accumule dans l'organe qui assure son élimination (*rein*) et dans le *tissu lymphoïde* (thymus et follicules intestinaux). L'examen histologique précise sa topographie (2).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — 1° *Système lymphatique* : Chez les lapins sacrifiés plusieurs semaines après l'administration intramusculaire, les coupes d'*appendice* montrent que la coloration ardoise est due à une accumulation du *Te* dans les follicules lymphatiques sous-muqueux (cf. fig. 18 et 19). Au niveau des sinus, de gros monocytes, disposés en nids, renferment des granulations telluriques gris-noirâtres. Les mêmes granulations se retrouvent dans les cellules conjonctives qui tapissent la partie basale de l'épithélium muqueux. Ainsi, il est probable que l'élimination du tellure par la muqueuse intestinale est précédée d'une accumulation de cet élément dans le cytoplasma de ces cellules conjonctives (cf. *pl. IX*, fig. 5).

Les mêmes nids telluriques peuvent être décelés dans certains ganglions lymphatiques, ce qui prouve que le *rein* et le point d'inoculation mis à part, le SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL représente la principale réserve tellurique de l'organisme.

Voici l'ensemble de nos examens microscopiques :

(1) HANSEN. *Liebig's Annal. der Chemie*, 86, 1854, p. 208.

(2) LEVADITI et M^{me} DIMANESCO-NICOLAU. *C. R. Soc. de Biol.*, 95, 1926, p. 509.

LAPIN	DÉRIVÉ INJECTÉ	SERVIE de l'animal	Te dans le système lymphatique
190 D	<i>Oxyde de tellure.</i>	47 jours.	0
401 D	<i>Te-élément.</i>	5 jours.	++++
558 D	<i>Te-élément.</i>	29 jours.	0
186 D	<i>Te-élément.</i>	70 jours.	+++
15 A.	<i>Te-élément.</i>	88 jours.	+++
179 D	<i>Tellurure de Bi.</i>	50 jours.	++++

2° *Rein* : Chez un grand nombre de nos animaux, la substance corticale du rein était d'une couleur noirâtre, alors que

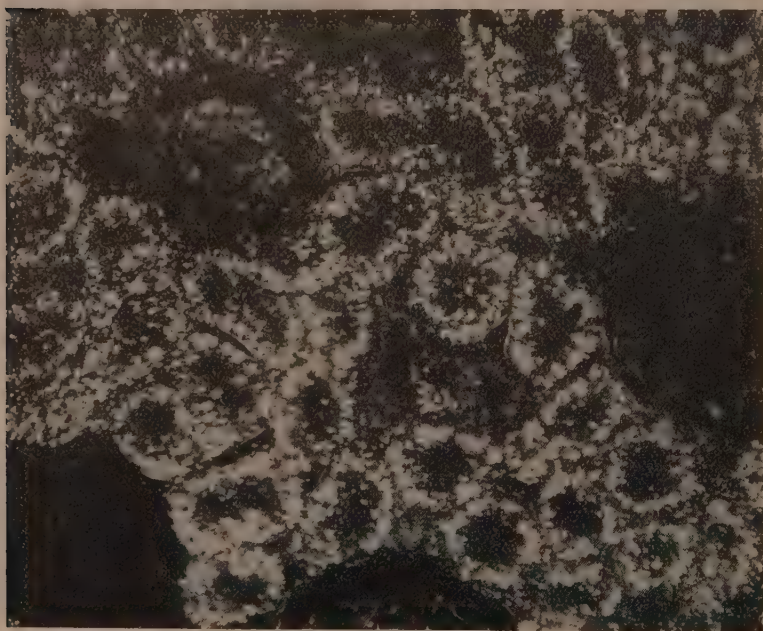


FIG. 10.— *Lapin 15 A* : *Te-élément* injecté par voie intra-musculaire (0 gr. 2 par kilogramme). Examiné quatre-vingt-huit jours après l'inoculation. Coupe de rein. Granulations telluriques (en blanc) dans les épithéliums des tubes contournés. Image diaphragmée. Photo P. Jeantet.

la zone papillaire conservait une teinte presque normale (cf. pl. IX, fig. 3). L'examen histologique a montré que les épithéliums des tubes contournés et de la pièce intermédiaire de la

branche ascendante des tubes de Henle étaient littéralement farcis de granulations telluriques, lesquelles étaient infiniment plus rares dans les glomérules, les endothéliums de la capsule de Bowman et les cellules des tubes de Bellini. Ces granulations sont constituées par des particules de tellure de $0,5 \mu$ à 1μ , accolées à des *bulles d'excrétion*, colorées en rouge par la méthode de Curtis (cf. fig. 10, 11, 12, 13 et 14). Plus abondantes



FIG. 11. — *Même lapin* : Coupe de rein. Les granulations telluriques intra-épithéliales apparaissent en blanc. Image diaphragmée. Photo P. Jeantet.

dans la zone basale de l'épithélium que dans la région de la bordure en brosse, les granulations sont souvent disposées en colonnes radiaires et paraissent en rapport avec l'appareil mitochondrial de la cellule (cf. pl. IX, fig. 1, 2 et 3). Les données suivantes résument l'ensemble de nos constatations (voir tableau V).

Ces données permettent de formuler les *conclusions* suivantes :

a) Le tellure, administré à des doses variant de 0 gr. 0014

TABLEAU V.

LAPIN	DOSES administrées p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes	SURVIE de l'animal	Te DANS LE REIN		INJECTION
				Examen microscopique	Analyse chimique en μ gr.	
a) <i>Tellurite de sodium.</i>						
405 D.	0,01	0,0057	20 heures.	0	50	Sous-cutanée.
144 D.	0,01	0,0057	24 heures.	0	30	Sous-cutanée.
408 D.	0,007	0,0039	24 heures.	0	—	Sous-cutanée.
406 D.	0,005	0,00285	3 jours.	0	—	Sous-cutanée.
407 D.	0,002	0,00144	6 jours.	0	—	Sous-cutanée.
47 C.	0,001	0,00057	6 jours.	0	—	Veines.
435 D.	0,003	0,00471	22 heures.	0	64	Muscle.
62 C.	0,003	0,00471	100 jours.	0	—	Muscle.
823 C.	0,002	0,00171	411 jours.	0	—	Muscle.
b) <i>Trioxyle de Te.</i>						
536 D.	0,05	0,0363	3 jours.	0	—	Muscle.
537 D.	0,05	0,0373	7 jours.	0	—	Muscle.
538 D.	0,05	0,0363	40 jours.	0	—	Muscle.
490 D.	0,05	0,0363	47 jours.	+++	—	Muscle.
c) <i>Indo-tellurate de quinine.</i>						
250 D.	0,04	—	33 jours.	0	—	Muscle.
252 D.	0,04	—	33 jours.	0	—	Muscle.
867 C.	0,04	—	93 jours.	0	—	Muscle.
60 A.	0,025	—	63 jours.	++	—	Muscle.

à 0 gr. 0057 p. 1.000, ne subit pas, au niveau du rein, une réduction appréciable microscopiquement, même si le temps d'observation est considérable (cent onze jours pour le *tellurite de sodium*);

b) Cette réduction n'apparaît qu'exceptionnellement (une fois sur quatre), si cette dose atteint 0 gr. 0367 (*trioxyde de tellure*);

c) A la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 3 *Te* par kilogramme, la réduction tellurique rénale devient fréquente (treize fois sur dix-sept; *tellure-élément et tellurure de bismuth*);

TABLEAU VI.

LAPIN	DOSES administrées p. 1.000 en grammes	SURVIE de l'animal	Te DANS LE REIN	
			Examen microscopique	Analyse chimique
d) <i>Te-élément (injection intra-musculaire).</i>				
688 D.	0,025	48 heures.	0	—
401 D.	0,025	5 jours.	+	—
561 D.	0,2	8 jours.	0	—
565 D.	0,2	10 jours.	0	—
251 D.	0,05	10 jours.	0	64 µgr.
411 D.	0,3	15 jours.	+	—
676 D.	0,025	16 jours.	++++	—
559 D.	0,2	17 jours.	+++++	—
560 D.	0,2	20 jours.	+++++	—
564 D.	0,2	25 jours.	+++++	—
558 D.	0,2	29 jours.	+++++	—
562 D.	0,2	31 jours.	+	—
186 D.	0,05	70 jours.	+++++	—
15 A	0,2	88 jours.	+++++	> 1 milligr.
866 C	0,16	99 jours.	+	—
21 A	0,1	109 jours.	+++++	80 µgr.
e) <i>Tellurure de bismuth.</i>				
179 D.	0,048	50 jours.	+++	—
f) <i>Méthyl-tellurid et diphényl-tellure.</i>				
Aucune réduction tellurique dans le rein des animaux ayant reçu ces composés par voie intra-musculaire.				

d) *L'analyse chimique peut révéler le Te dans le tissu rénal, en l'absence de toute réduction locale apparente. Ainsi, chez les lapins 405D, 144D et 435D, ayant reçu du tellurite de sodium,*

et 251D, injecté avec du *Te*-élément, cette analyse décèle la présence de 50 μ grammes à 64 μ grammes de *Te* par gramme de matière sèche, alors que l'examen microscopique ne dénote la moindre trace de *Te* réduit dans les épithéliums rénaux.

La réduction du tellure au niveau du rein est donc en fonction de la quantité de Te administrée et du temps écoulé entre l'introduction du médicament et le moment où l'on sacrifie l'animal. Elle

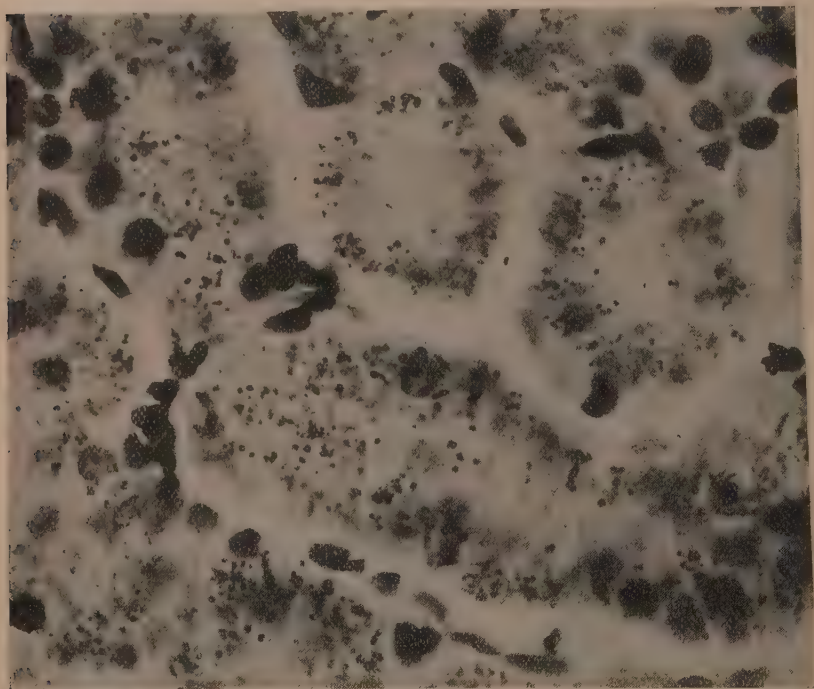


FIG. 12. — *Même lapin* : Coupe de rein.
Granulations telluriques dans les tubes contournés.

est constante à partir du quinzième jour. Il en résulte que l'épithélium rénal, ne pouvant éliminer qu'une *quantité* MAXIMA de *Te*, tout excès de cet élément (résultant de l'apport continu dans le rein) se traduira par une réduction locale intra-épithéliale. Cette réduction assure donc une réserve tellurique précédant l'élimination progressive et totale du métal absorbé. Or, cette élimination s'opère lentement. Nous constatons, en effet,

que des lapins sacrifiés les quatre-vingt-huitième, quatre-vingt-dix-neuvième et même le cent neuvième jour, ont un rein fortement chargé de tellure. Il s'ensuit qu'à la condition d'administrer aux animaux des quantités convenables de Te, et par une voie favorable, telle la voie intra-musculaire, l'organisme se trouve sous l'influence d'une imprégnation tellurique continue, prolongée et durable.

Quoi qu'il en soit, de tels animaux à « rein noir » augmentent

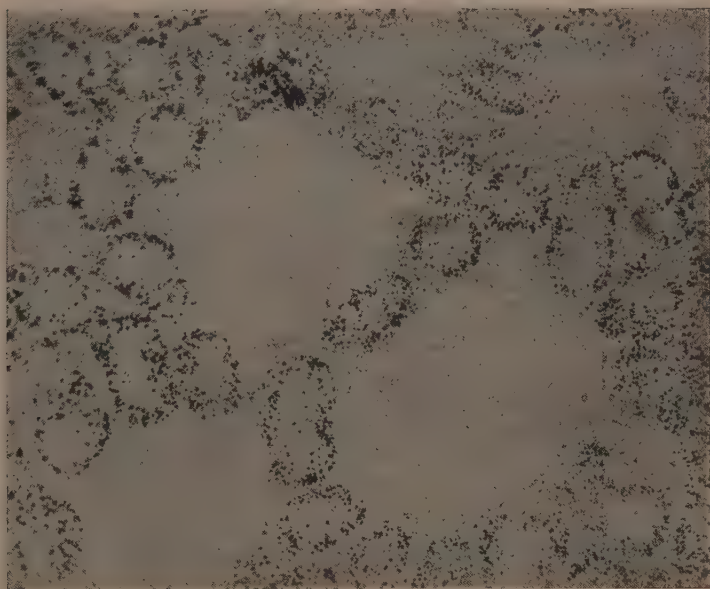


FIG. 13. — *Même lapin* : Coupe de rein. Présence de granulations telluriques dans les épithéliums des tubes contournés. Absence de tellure dans les glomérules.

considérablement de poids, engraisent d'une manière frappante et offrent une apparence de parfaite santé. Un état d'équilibre entre l'absorption et l'élimination est donc compatible avec une survie prolongée des sujets soumis à la telluro-thérapie.

Rappelons que les constatations qui précèdent sont, en grande partie, conformes aux observations microscopiques de Beyer (*loc. cit.*). L'auteur décèle des granulations telluriques dans les cellules épithéliales qui tapissent les canalicules urinaires.

Toutefois, il situe ces granulations dans le noyau, alors que, d'après nos investigations, c'est le cytoplasma qui en est le principal siège.

3° Nous n'avons décelé le tellure microscopiquement dans aucun système tissulaire autre que l'appareil lymphogène et le

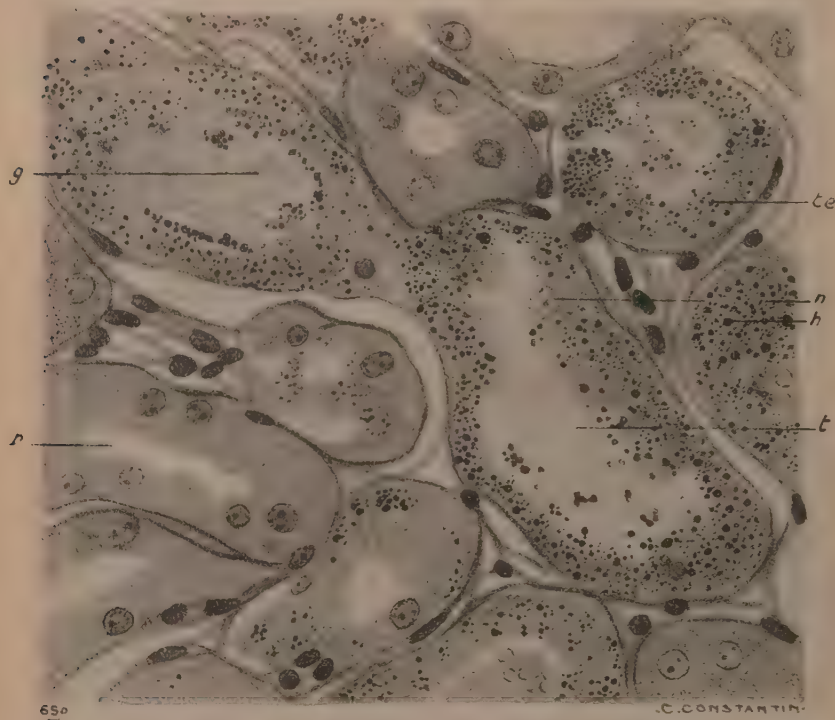


FIG. 44. — *Lapin 106 D* : Injection de 0 gr. 005 tellurite de sodium par voie sous-cutanée; mort le troisième jour. Coupe de rein. Lésions de néphrite : *t*, tube contourné avec épithéliums contenant des granulations hyalines et des grains telluriques; *g*, granulations hyalines; *te*, grains telluriques; *h*, granulations hyalines; *r*, tube contourné dont quelques épithéliums ont conservé leur aspect normal; *n*, noyau. Coloration : méthode de Curtis. Gross : 650/1.

rein, et cela malgré la présence de quantités notables de *Te* révélées par l'analyse chimique (rate, foie, cerveau, etc.). Beyer (*loc. cit.*) aurait, cependant, constaté des granulations telluriques dans le foie, le pancréas, la muqueuse digestive, les fibres musculaires striées et la cellule nerveuse.

IV. — Elimination du tellure.

Le tellure s'élimine par la *respiration*, la *sueur*, la *bile*, l'*urine* et les *féces*.

I. — ELIMINATION PAR LA RESPIRATION.

Depuis Gmelin et Hansen (*loc. cit.*), tous les expérimentateurs ont signalé l'odeur alliée de l'haleine chez les animaux ayant reçu du tellure, quel que soit le composé administré et la voie d'introduction. Quel est le dérivé volatil auquel la respiration doit cette odeur particulière? Wohler (1) et Mallet (2) pensaient, au début, qu'il s'agissait de l'éthyl-tellurid $[(C^2H_5)_2Te]$, mais, plus tard, Wohler et Dean (3), ainsi que Heeren (4), ont attribué l'odeur d'ail au méthyl-tellurid $[(CH^3)_2Te]$. En 1894, Hofmeister (5) précise le mécanisme de la formation du méthyl-tellurid et des processus de méthylation en général. Ce savant prouve que le $(CH^3)_2Te$ naît dans toutes les parties de l'organisme, aussi bien chez les mammifères que chez les annélides, les crustacés et les batraciens (Hofmeister, Czapek et Weil, *loc. cit.*). Cependant, les plantes seraient incapables de réaliser cette synthèse [Cf. Knop (6) et Bokorny (7)]. D'après Hofmeister, les sels solubles de tellure et l'acide tellurique subissent d'abord une réduction intra-tissulaire, puis la méthylation s'effectue aux dépens du tellure-élément réduit. La synthèse de $(CH^3)_2Te$ est un processus vital, indépendant des propriétés réductrices des éléments cellulaires; en effet, ceux-ci, soumis à une température de 50° à 55°, continuent à réduire l'acide tellurique, alors qu'ils sont devenus incapables de déclencher la production du méthyl-tellurid. Ajoutons que, d'après Beyer, le dérivé méthylé du tellure peut se former en l'absence de l'oxygène.

Nous avons nous-même soumis la question à une étude physiologique; voici les résultats obtenus :

Lorsqu'on administre à un lapin le tellurite de sodium, par voie intra-veineuse, à la dose de 0 gr. 003 par kilogramme, la respiration dégage une odeur manifeste de méthyl-tellurid dès les premières minutes. La synthèse s'opère donc instantanément. Il en est de même lorsque l'injection est pratiquée

(1) WOHLER. *Ann. der Chem. und Pharm.*, **35**, 1840, p. 411; **84**, 1852, p. 69.

(2) MALLET. *Journ. für prakt. Chem.*, **15**, 1840, p. 371.

(3) WOHLER et DEAN. *Ann. der Chem. und Pharm.*, **93**, 1853, p. 233.

(4) HEEREN. *Chem. Centralbl.*, **6**, 1861, p. 916.

(5) HOFMEISTER. *Archiv für exp. Pathol. und Pharm.*, **38**, 1894, p. 198.

(6) KNOP. *Botan. Centralbl.*, **22**, 1885, p. 35.

(7) BOKORNY. *Chem. Zeitung*, **17**, 1823, p. 1598 (cit. d'après Mead et Gies).

dans la veine mésentérique, après laparotomie, ainsi qu'il ressort de l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — *Lapin 449 D*, reçoit 0 gr. 003 tellurite de sodium par la veine mésentérique. Quelques minutes après, l'expiration sent le méthyl-tellurid. L'animal est trouvé mort le lendemain. Les organes dégagent une odeur d'ail dont l'intensité est la suivante :

<i>Sang du cœur</i>	+++
<i>Foie</i>	+++++
<i>Rate</i>	+++
<i>Rein</i>	+++
<i>Contenu intestinal</i>	+
<i>Poumon</i>	0
<i>Cerveau</i>	0

Il n'est nullement nécessaire que le lapin continue à respirer après l'injection du tellure pour qu'il y ait synthèse du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$. Cette synthèse a lieu même si l'on a soin de sacrifier l'animal immédiatement après l'injection intra-veineuse, par section de bulbe, asphyxie, ou injection de strychnine.

1° *Section du bulbe*. — *Lapin 447 D*, reçoit 0 gr. 003 tellurite de sodium par voie intra-veineuse. Le bulbe est sectionné dès que l'injection est terminée. Vingt minutes après, l'expiration (compression du thorax) dégage du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$. Le sang et les organes sont prélevés à la trentième minute, rapidement lavés à l'eau, puis placés à 37° dans des boîtes de Pétri.

Voici l'intensité de l'odeur d'ail de chaque tissu :

	DÉGAGEMENT DE $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$		
	Immédiatement	1 heure après	4 heures après
<i>Sang du cœur</i>	+++	+	0
<i>Poumon</i>	+	0	0
<i>Foie</i>	+++++	+++++	+++++
<i>Rein</i>	+++++	+++++	+++++
<i>Contenu intestinal</i>	0	0	0
<i>Intestin</i>	0	+	+
<i>Cerveau</i>	0	0	0

2° *Asphyxie par strangulation*. — *Lapin X*, reçoit, par voie intra-veineuse, 0 gr. 02 tellurite de sodium. Il est tué par strangulation, sitôt l'injection effectuée. Quatre minutes après, les organes sont traités comme précédemment :

	DÉGAGEMENT DE $(\text{CH}^3)_2\text{Te}$			
	Immédiatement	1 h. 25 après	3 heures après	19 heures après
<i>Sang du cœur</i> . . .	0	0	0	0
<i>Foie</i>	++++	+++++	+++++	++++
<i>Rein</i>	+	+++	++++	+++

3^e *Injection de strychnine.* — *Lapin Y.* Injection intra-veineuse de 0 gr. 02 tellurite de sodium; puis, immédiatement après, administration, par la même voie, d'une dose mortelle de strychnine. Nécropsie de l'animal dix minutes après la mort.

	DÉGAGEMENT DE $(\text{CH}^3)_2\text{Te}$		
	Immédiatement	1 h. 30 après	17 heures après
<i>Rein</i>	++	++++	+++
<i>Foie</i>	++++	++++	+++

Il en résulte que la *synthèse de $(\text{CH}^3)_2\text{Te}$ s'effectue presque instantanément et qu'elle n'est nullement retardée si l'animal cesse de respirer sitôt que le Te est administré.*

On serait donc enclin à penser que cette synthèse pourrait être réalisée par les tissus, indépendamment de leur « vie respiratoire », en d'autres termes, par des éléments cellulaires séparés de leurs connexions vasculaires et nerveuses. Or, il n'en est rien. En effet, si l'on mélange *in vitro* des pulpes d'organe (foie, rein, etc.) à du tellurite de sodium, et si l'on maintient le contact pendant plusieurs heures à 37°, *aucun dégagement de méthyl-tellurid n'a lieu.*

EXPÉRIENCE. — Une émulsion d'organes (foie, rein, cerveau, ganglions mésentériques, poumon, testicule, muscle, intestin) dans de l'eau salée isotonique (1 partie de tissu trituré pour 3 parties d'eau) est introduite, à la dose de 4 cent. cubes, dans des tubes à essai contenant 1 cent. cube d'une solution de tellurite de sodium 1 p. 1.000 (1). Séjour pendant sept heures à 37°. *Aucune odeur alliagée.*

(1) Une autre série de tubes contiennent les mêmes mélanges couverts d'une couche de vaseline liquide. Résultats identiques.

Dans un autre essai, l'émulsion de pulpe d'organes a été additionnée, au préalable, de *sang frais* défibriné de lapin. Le résultat fut le même. D'ailleurs, ce sang est dépourvu de toute action sur le tellurite de sodium, du point de vue de la synthèse du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$. Ajoutons que, dans d'autres expériences réalisées *in vitro*, où la concentration en $\text{Na}^+\text{TeO}_3^-$ variait en présence d'une quantité constante d'émulsion d'organes, il se produisait une réduction du Te correspondant à une teneur tellurique optima.

Ces données prouvent que, contrairement aux affirmations de Hofmeister, les cellules, les débris cellulaires et les extraits d'organes sont incapables de déclencher *in vitro* la synthèse du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$, malgré leurs propriétés réductrices. Dès que l'on supprime les connexions vasculaires et nerveuses des tissus, ceux-ci cessent de réaliser cette synthèse. Nous en avons la preuve dans ce fait que l'injection d'une solution de $\text{Na}^+\text{TeO}_3^-$ dans le parenchyme du foie, ou du rein, pratiquée *in situ*, après la mort récente de l'animal, est suivie d'une production plus ou moins marquée de méthyl-tellurid, alors que cette production ne s'opère plus si le même organe est retiré de l'organisme.

Il en résulte que certains dérivés oxygénés du tellure subissent *in vivo* une réduction progressive, conduisant à la synthèse du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ et aboutissant, finalement, à la production de Te-élément intégralement réduit. Cette synthèse n'est possible que si la cellule, par suite de son métabolisme normal, assimile le composé tellurique et l'élabore. En effet, dès que ce métabolisme est dévié, suspendu ou arrêté, du fait de l'interruption des connexions vasculaires et nerveuses, la formation du méthyltellurid est notablement amoindrie, voire même totalement supprimée.

Ajoutons que parmi les organes qui se chargent de la synthèse du méthyl-tellurid, le foie et le rein semblent occuper la première place.

Quoi qu'il en soit, la durée fort prolongée de l'élimination du Te par la voie respiratoire montre que les organes (tissu lymphoïde, rein, etc...) se déchargent lentement de leurs réserves telluriques. Chez nos animaux, cette durée était de plusieurs semaines; chez l'homme, Reisert (1) voit que, non seulement

(1) REISERT. *Americ. Journal of Pharmacology*, 64, 1884, p. 477.

une très faible quantité d'oxyde de tellure suffit pour déterminer l'apparition du $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ dans l'haleine, mais encore que l'absorption d'une quantité plus considérable de ce dérivé tellurique fait persister l'odeur d'ail pendant deux cent trente-sept jours.

II. — ELIMINATION PAR LA BILE ET LES FÈCES.

Hansen (*loc. cit.*) et Mead et Gies (*loc. cit.*) ont constaté que le tellure s'élimine par la bile; ces derniers auteurs ont décelé 7 milligrammes de *Te* dans la sécrétion biliaire. Les fèces contiennent du tellure réduit chez les animaux ayant reçu des dérivés telluriques solubles *per os*, ou en injection sous-cutanée (Mead et Gies). Nous avons vu, par ailleurs, le résultat de nos analyses concernant la teneur tellurique des matières fécales chez nos lapins (V. p. 395).

III. — ELIMINATION URINAIRE.

Le tellure s'élimine par l'urine; le fait a été établi par Hansen qui, le premier, a remarqué l'odeur alliée de la sécrétion urinaire et a décelé chimiquement le *Te* dans cette sécrétion. Ses observations ont été confirmées par Kletzinsky (1), Mead et Gies (*loc. cit.*) et Beyer (2). Cet expérimentateur a pratiqué la recherche du *Te* dans l'urine après injection intra-veineuse de 0 gr. 269 tellure-élément, sous forme de tellurate de sodium. Les quantités de *Te* trouvées ont été de 0 gr. 062 le premier jour, 0 gr. 081 le second jour, *traces* le troisième jour, soit la moitié du tellure administré [(Cf. également par Czapek et Weil (3)].

Nous avons recherché nous-même la présence du tellure dans l'urine, tant chez l'animal que chez l'homme. Les résultats ont été nettement positifs. Ainsi, chez un lapin ayant reçu 0,05 *Te*-élément par voie intra-musculaire, l'urine contenait, le cinquième jour, 140 μ grammes de *Te* par litre. Chez l'homme, la teneur tellurique de la sécrétion urinaire a varié de 80 à 400 μ grammes pour 1.000 (V. Mémoire Fournier et Levaditi). Nous nous proposons d'étudier systématiquement le rythme de l'élimination urinaire du tellure.

Ajoutons que la *transpiration* des sujets ayant absorbé du tellure aurait, d'après Hansen, une odeur d'ail, ce qui indiquerait une élimination du *Te* par la sécrétion sudorale.

(1) KLETZINSKY. *Wien. med. Woch.*, 1888, p. 356.

(2) BEYER. *Archiv für Physiolog.*, 1895, p. 225.

(3) CZAPEK et WEIL. *Archiv für exper. Pathol. und Pharm.*, 32, 1893, p. 454.

Insistons également sur le fait qu'il nous a été impossible de déceler la moindre trace de tellure dans le *liquide céphalo-rachidien* et les *cheveux*, chez l'homme.

V. — Etat du tellure dans l'organisme.

Des recherches micro-chimiques nous ont montré que l'état où se trouve le tellure dans les tissus (point d'inoculation intra-

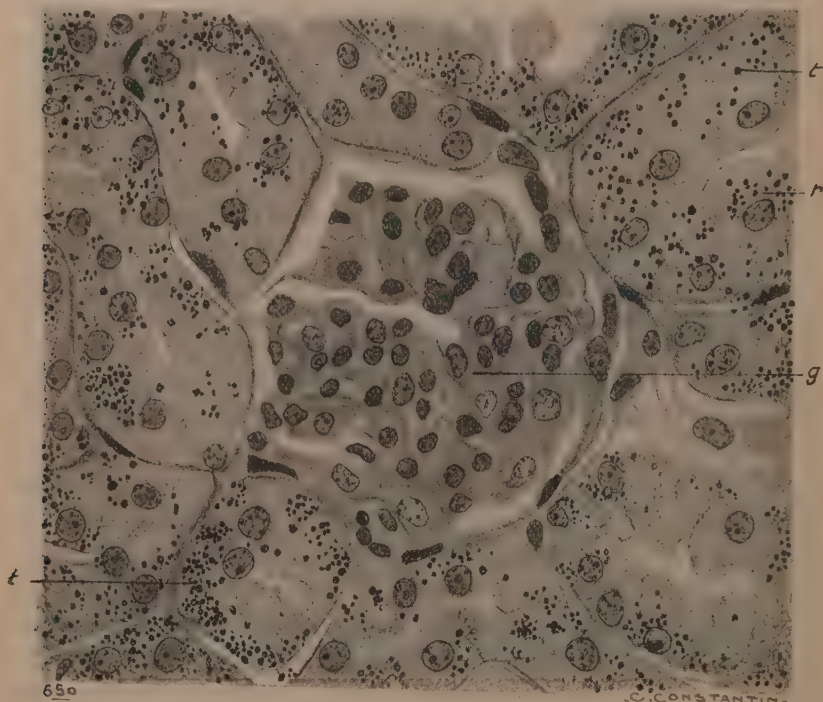


FIG. 15. — *Lapin 15 A* : *Te*-élément injecté par voie intra-musculaire (0 gr. 2 par kilogramme). Examiné quatre-vingt-huit jours après l'inoculation. Coupe de rein. Persistance des granulations telluriques intra-épithéliales après l'action de l'HCl. *g*, glomérule; *r*, tube contourné; *t*, granulations telluriques. Coloration à l'hématéine-éosine-orange. Gross. : 650/1.

musculaire, système lymphogène, cellule rénale) n'est pas partout le même. Entre le *Te*-élément totalement réduit, ayant l'aspect de grains noirs, et le tellure insaisissable microscopique-

ment, mais décelable par l'analyse chimique, il est toute une gamme de transitions que les micro-réactions d'oxydation permettent de différencier. Examinons d'abord l'aspect du tellure au niveau du foyer intra-musculaire.

A côté du tellure-élément, coloré en noir, il existe dans le cytoplasme des monocytes, des granulations brunes et d'autres manifestement plus claires (cf. pl. IX, fig. 8). Or, lorsqu'on monte les coupes dans du baume de Canada, on constate qu'en

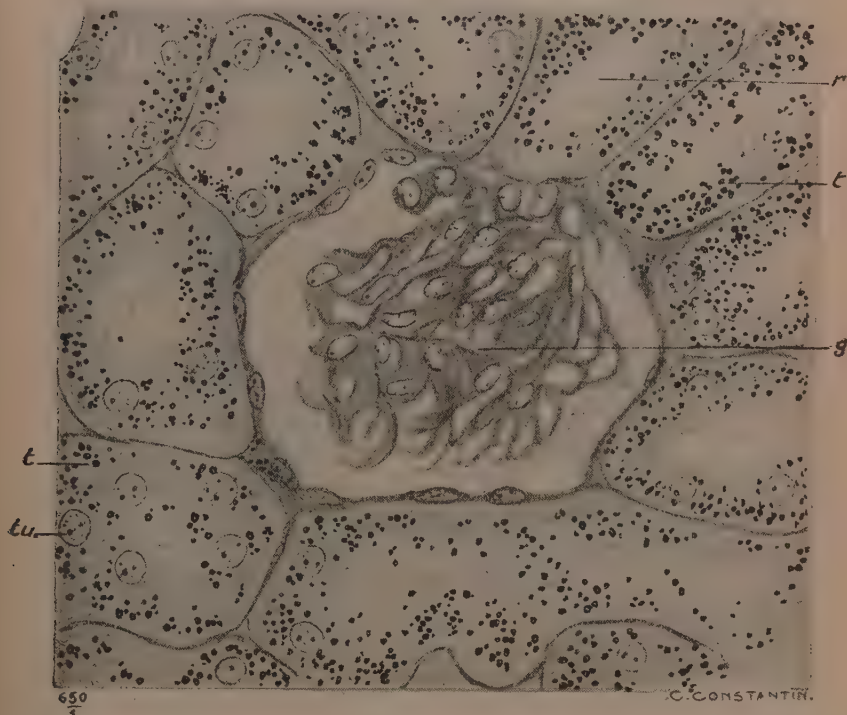


FIG. 16. — *Lapin 15 A* (voir fig. 15). Préparation montée dans du glucose. Persistance des granulations telluriques intra-épithéliales. g, glomérule; r, tube contourné; t, granulations telluriques; tu, noyaux. Coloration à l'hématéine. Gross. : 650/1.

général, seules les granulations noires persistent, alors que les grains grisâtres ou bruns se décolorent complètement après deux ou trois jours. Quelle est la raison de cette décoloration? Nous avons pensé d'abord qu'il s'agissait d'une action due à l'acidité

du baume, mais cette hypothèse fut controuvée par le fait que les coupes de rein traitées par des solutions faibles de HCl ne changeaient nullement d'aspect (fig. 15). C'est alors que nous songeâmes à l'influence oxydante du baume, ce qui nous conduisit à traiter nos coupes par des dilutions plus ou moins étendues d'eau oxygénée. Grâce à cette technique, nous avons pu établir que le tellure se trouve à des états manifestement

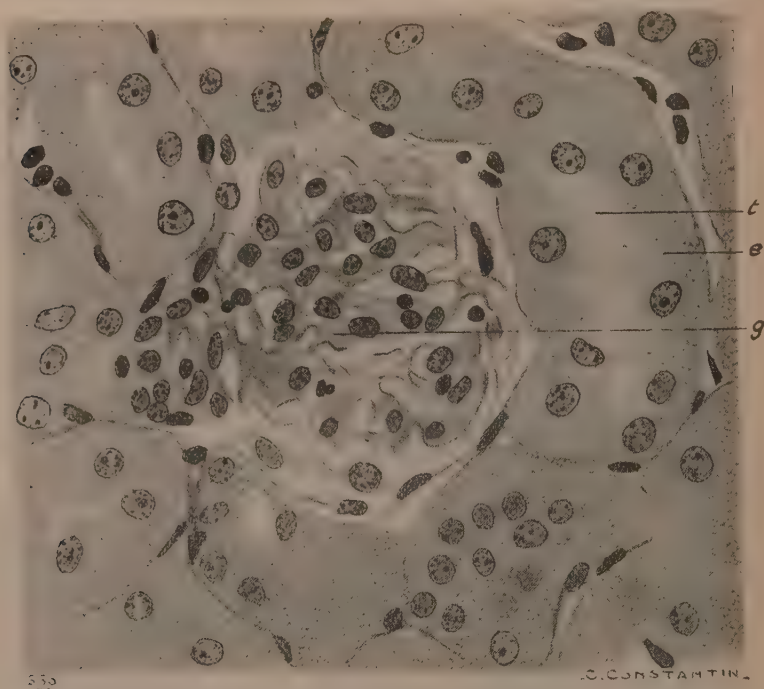


FIG. 17. — *Lapin 15 A* (voir fig. 15). Coupe de rein. Disparition des granulations telluriques intra-épithéliales sous l'influence de l'eau oxygénée. Même coloration. Gross. : 650/1.

différents, dissemblables par leur aptitude plus ou moins grande à se décolorer, donc à s'oxyder. L'oxydation aboutit, très probablement, à la formation d'acide tellurique soluble, ce qui détermine une disparition complète des granulations telluriques brunes.

Des recherches analogues, portant sur le rein, nous ont montré qu'ici également, les réserves telluriques des épithé-

liums rénaux sont constitués par un *complexe protéotellurique oxydable*, et nullement par du tellure-élément simplement réduit. En effet, sous l'influence de l' H^2O^2 (coupes ou fragments d'organes frais), le tellure réduit (tel qu'on le retrouve dans certaines parties du muscle injecté) ne se décolore pas, alors que le *Te* rénal se solubilise rapidement et totalement (fig. 16 et 17). La réaction est *irréversible*, en ce sens que les coupes à tellure décoloré par l' H^2O^2 ne noircissent plus après réduction par l'acide pyrogallique associé au formol. Le tableau VII rend compte de la marche de la réaction micro-chimique décrite ci-dessus.

Ces données prouvent que le *Tellure intra-musculaire* est moins oxydable que le même élément contenu dans les épithéliums rénaux et, d'autre part, que l'*oxydabilité* (et par conséquent la labilité) augmente proportionnellement avec temps écoulé entre le moment de la piqûre et celui où l'on pratique l'examen. L'état où se trouve le tellure dans l'organisme se modifie donc continuellement. Ce qui prouve que le *Te* constitue réellement un complexe protéo-métallique intracellulaire labile, c'est que ce complexe est insoluble dans les sol-

TABLEAU VII. — Action de l' H^2O^2 .

LAPIN	DÉRIVÉ administré	SURVIE	DÉCOLORATION DE LA COUPE DE MUSCLE					DÉCOLORATION de la coupe de rein après 1 heure
			Avant H^2O^2	Après 30 minutes	Après 1 heure	Après 3 heures	Après 20 heures	
231 D . . .	Te élément	40 jours.	Noir.	Zéro.	Partielle.	Totale.	Totale.	Totale.
444 D . . .	Id.	45 jours.	Noir.	Zéro.	Zéro.	Trace.	Trace.	Totale.
364 D . . .	Id.	22 jours.	Noir.	Zéro.	Zéro.	Zéro.	Zéro.	Totale.
45 A . . .	Id.	88 jours.	Noir.	Partielle.	Totale.	Totale.	Totale.	Totale.
21 A . . .	TiO.	499 jours.	Noir.	Totale.	Totale.	Totale.	Totale.	Totale.
60 A . . .	TiQ.	63 jours.	Noir.	Totale.	Totale.	Totale.	Totale.	Totale.

vants des lipoides. En effet, lorsqu'on précipite par l'alcool un extrait aqueux d'écorce rénale contenant 22 μ grammes *Te* (par 10 cent. cubes), celui-ci, absent de la fraction lipoidique, se retrouve en entier dans le précipité de matières protéiques. De plus, *il ne dialyse pas à travers les membranes en collodion.*

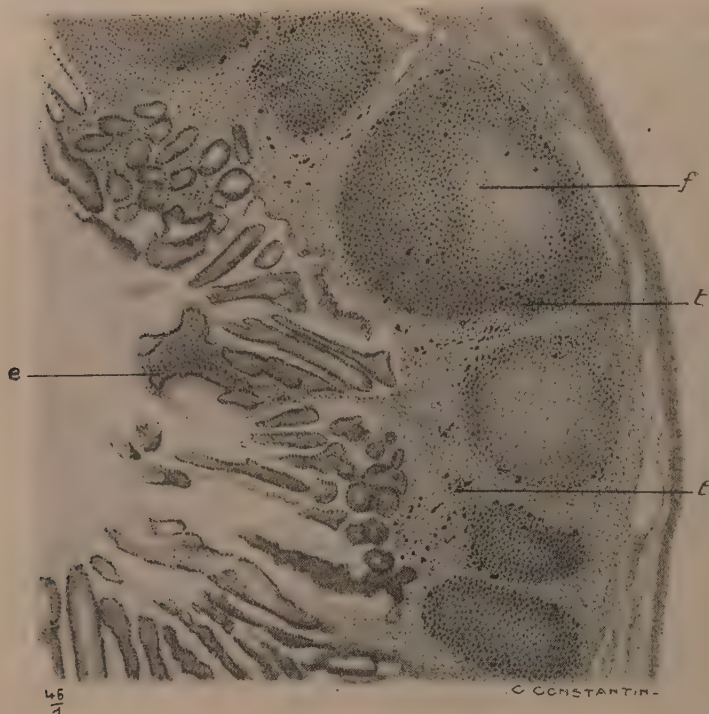


FIG. 18. — *Lapin 179 D* : Injection intra-musculaire de 0 gr. 04 de *Tellurure de bismuth*. Examiné cinquante jours après l'injection. Coupe d'appendice. *e*, épithélium glandulaire; *f*, follicule lymphatique; *t*, dépôts telluriques. Coloration à l'hématéine-éosine-orange. Gross. 45/1.

CONCLUSIONS (1). — Le tellure, comme le bismuth, administré par voie intra-musculaire, subit, *in situ*, une dissolution progressive, de par la formation de dérivés protéo-métalliques

(1) Les lésions observées chez les animaux ayant succombé à l'intoxication tellurique aiguë sont celles que l'on retrouve habituellement au cours des empoisonnements par les métaux : *néphrite épithéliale aiguë, dégénérescence granulo-graisseuse du foie, etc.* (Cf. fig. 14 et 19).

dans lesquels l'élément *Te* se trouve dissimulé. Il est absorbé sous cette forme par les cellules du système réticulo-endothélial, dont le cytoplasma et son appareil mitochondrial lui font subir une réduction. D'autres éléments appartenant au

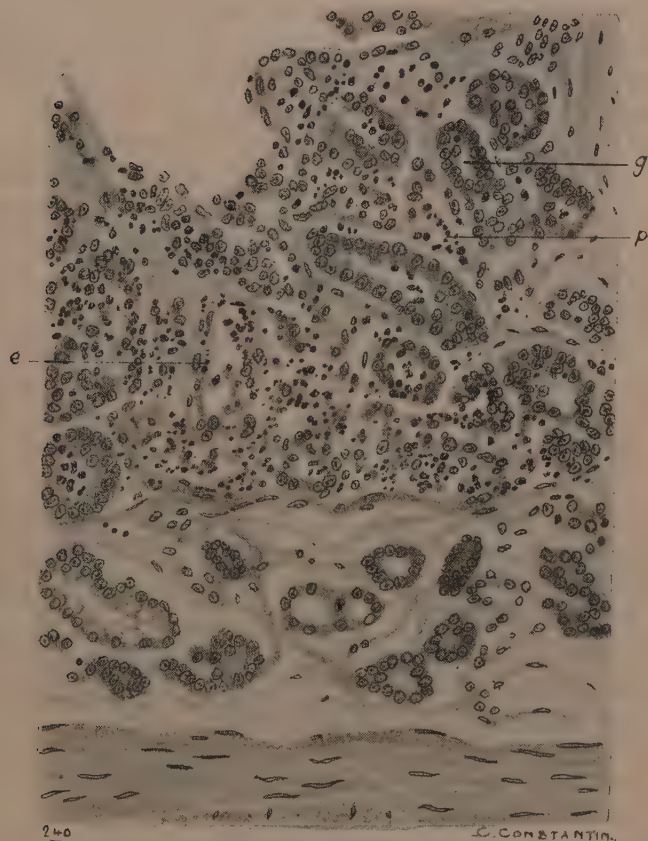


FIG. 19. — *Lapin* 409 D : Injection de *Te*-élément, 0 gr. 2 par kilogramme. Examiné vingt-quatre heures après l'injection. Coupe de muqueuse stomacale. *g*, épithélium glandulaire; *p*, polynucléaires dans la lumière glandulaire. Coloration à l'hématéine-éosine-orange. Gross. : 240/1.

même système phagocytent directement le tellure injecté et le transforment. C'est sous cette forme dissimulée que le tellure circule dans l'organisme et arrive au contact des organes lymphoïdes, qui le fixent en le réduisant, et des tréponèmes,

qui en subissent l'influence parasiticide. Le filtre rénal sécrète le tellure, comme il sécrète les urates chez les oiseaux; seuls les épithéliums des tubes contournés et de l'anse ascendante de Henle se chargent de cette sécrétion. L'appareil mitochondrial paraît jouer un rôle prépondérant dans ce processus d'élimination métallique, laquelle ne semble pas modifier sensiblement le fonctionnement du rein. Quoi qu'il en soit, l'étude du tellure permet de saisir *de visu* le mode de résorption et d'élimination, sans qu'il soit besoin de recourir à des réactions histo-chimiques, comme pour le bismuth (1), ou à des propriétés radio-actives [Polonium (2)]. Elle concorde, d'ailleurs, avec les constatations de Lacassagne, Lattès et Lavedan, concernant la localisation du Polonium au niveau de l'écorce rénale, tout en permettant de mieux approfondir le mécanisme de l'élimination métallique.

La résorption du tellure est lente, surtout lorsqu'on s'adresse aux dérivés insolubles et au *Te*-élément, administrés par voie intra-musculaire; lente aussi est son élimination par la respiration, l'urine et les matières fécales. Il s'ensuit que l'organisme subit l'action du tellure pendant fort longtemps, ce en quoi le *Te* se rapproche sensiblement du bismuth. Tout en étant toxique, le tellure peut cependant être administré à des doses parfaitement tolérées du point de vue du métabolisme et du fonctionnement rénal. Ses inconvénients sont le dégagement du méthyl-tellurid par la voie respiratoire et une pigmentation particulière de la peau; nous y reviendrons ultérieurement (cf. Mémoire Fournier et Levaditi).

VI. — Action thérapeutique du tellure dans la syphilis, les spirilloses et les trypanosomiasés.

Le tellure a été utilisé en thérapeutique comme désinfectant intestinal. Ses propriétés bactéricides ont été étudiées par Joakimoglu et Hirose (3). Ces auteurs ont trouvé les tellurites plus actifs que les tellurates, les bacilles typhiques et paratyphiques étant, parmi les bactéries, ceux que le

(1) LEVADITI, NICOLAU et M^{lle} SCHOEN. Ces *Annales*, 40, 1926, p. 541.

(2) LACASSAGNE, LATTÈS et LAVEDAN. *Journ. de Radiologie*, 9, 1925, p. 1.

(3) JOAKIMOGLU. *Biochem. Zeit.*, 125, 1920, p. 300; 126, 1921, p. 1; *Berlin. tierärztliche Woch.*, 1924, n° 30, p. 387.

tellure détruit le plus facilement *in vitro* (1 : 10.000.000). Ces constatations ont conduit Scheurlen (1), Klett (2) et Joakimoglu (3) à essayer l'action des tellurites (*Tellurot*) sur la flore intestinale, et en particulier sur les bacilles typiques des « porteurs de germes ». Joakimoglu relate que chez un sujet porteur de bacilles d'Eberth, l'ingestion de 0 gr. 1 de tellurite de sodium a déterminé la disparition de ces bacilles; toutefois, suivant Lohr (4), cette disparition ne fut que temporaire. Appliqué au traitement de la diarrhée des veaux (colibacillose), le tellurite sodique se serait montré efficace (Joakimoglu et Stenius, *loc. cit.*). Ajoutons que le tellure a été employé dans la tuberculose comme *antisudoral* [sueurs nocturnes (5)].

I. — ACTION THÉRAPEUTIQUE DANS LA SYPHILIS ET LA SPIROCHÉTOSE SPONTANÉE DU LAPIN (*Spirochæta cuniculi*).

Nous nous sommes servi du *virus Truffi* (chancre du scrotum) et du spirochète de la spirochétose spontanée du lapin (virus SC). Les résultats de nos nombreuses expériences sont exposés en détail dans l'*Annexe* qui accompagne ce Mémoire. Les voici, en résumé :

a) Tellurite de sodium et tellurite de potassium.

Tellurite de sodium. — Ce sel, très toxique lorsqu'il est administré en solution et en injection sous-cutanée, est mieux supporté en suspension huileuse (voie intra-musculaire). 7 lapins ont été traités, dont 3 porteurs de chancres scrotaux à virus Truffi, et 5 atteints de lésions préputiales à virus SC. Chez tous ces lapins, les spirochètes ont disparu du deuxième au quatrième jour, exceptionnellement le cinquième jour; les lésions se sont cicatrisées rapidement (du deuxième au sixième jour pour le virus SC; du septième au douzième jour avec la souche Truffi). Toutefois, *alors que, administré dans la syphilis expérimentale, le tellurite sodique détermine la guérison définitive sans rechute, son action curative dans la spirochétose spontanée est incomplète (récidive du vingt et unième au quarante-*

(1) SCHEURLÉN. *Zeitschr. für Hyg.*, 33, 1900, p. 135.

(2) KLETT. *Zeitschr. für Hyg.*, 23, 1900, p. 137.

(3) JOAKIMOGLU. *Berlin. tierärztliche Woch.*, 1924, n° 30, p. 381.

(4) LOHR. *Münch. med. Woch.*, 1921, n° 30, p. 962.

(5) Cf. les travaux de Neisser (*Wien. klin. Woch.*, 1890, n° 23, p. 437); COMBEAUX et DUBIGNET (*Bull. méd. du Nord*, 1891, n° 12); BARRIÉ, BARTH, JOGUET (*Thèse de Paris*, 1896) et la revue d'ensemble de BABONNEIX (*Gazette des Hôpitaux*; 1905, n° 30, p. 355).

troisième jour). Cela s'explique par le fait que *le tellure ne peut être administré sous cette forme qu'à des doses très petites, correspondant à 0 gr. 0011-0 gr. 0028 par kilogramme*. Ces doses sont suffisantes pour stériliser définitivement le syphilome à virus Truffi, mais ne réalisent qu'une destruction incomplète du *Spirochæta cuniculi*.

La même raison fait qu'administré par voie intra-veineuse, le tellurite de sodium, à la dose de 0 gr. 00018 à 0 gr. 00057, est d'une efficacité relative. Enfin, absorbé *per os*, le même sel n'exerce, chez le lapin, aucune action curative (absorption incomplète chez cette espèce animale) [Cf. *Protocole III*].

TELLURITE DE POTASSIUM. — Deux animaux ont été traités (virus SC); les spirochètes ont disparu de la lésion du troisième au septième jour; les érosions se sont cicatrisées le sixième et le septième jour, mais, ici aussi, il y eut *récidive* du neuvième au quinzième jour (dose curative : 0 gr. 0005 *Te p.* 1.000).

Le tellurite de potassium, plus toxique que le tellurite de sodium, est moins actif que lui.

b) *Trioxyde de tellure.*

Le trioxyde de tellure, injecté par voie intra-musculaire, à la dose de 0 gr. 0363 *Te p.* 1.000 (suspension huileuse) s'est montré *parfaitement curatif* dans la spirochétose spontanée du lapin (virus SC); aucune *récidive* par la suite (Cf. *Protocole IV*).

c) *Biiodure de tellure.*

Chez un animal atteint de spirochétose spontanée, le biiodure de tellure a déterminé la disparition des spirochètes le deuxième jour et la cicatrisation des lésions en quatre jours, *sans rechute ultérieure*. La dose curative (suspension huileuse, injection intra-musculaire) a été de 0 gr. 00833 *Te p.* 1.000 (Cf. *Protocole V*).

d) *Iodo-tellurate de quinine.*

Le nombre des animaux traités a été de 7, dont 5 atteints de spirochétose spontanée et 2 de syphilome à virus Truffi. Chez les premiers, le composé, administré par voie intra-musculaire (sus-

pension huileuse), à des doses atteignant 0 gr. 00305 *Te* p. 1.000, a déterminé la disparition des parasites le deuxième jour, exceptionnellement le troisième jour et la cicatrisation des accidents du troisième au sixième jour. *Une seule fois il y eut récurrence*. Chez les deux lapins à virus Truffi, les tréponèmes disparurent le troisième et le quatrième jour, les accidents guérèrent rapidement et on ne constata aucune rechute par la suite (Cf. *Protocole VII*).

e) *Diphényl-tellure*.

Ce dérivé, administré à la dose de 0 gr. 046 *Te* p. 1.000, s'est montré totalement dépourvu d'effet thérapeutique (virus SC) (Cf. *Protocole IX*).

f) 4-éthylcyclotelluropentanedione.

Avec ce composé, injecté à la dose de 0 gr. 0025 *Te* p. 1.000, l'action curative, quoique manifeste (disparition des parasites le deuxième jour, cicatrisation des accidents le quatrième jour), fut de courte durée (récurrence le huitième jour) [Cf. *Protocole X*].

g) *Tellure-élément réduit*.

Le nombre total des animaux traités a été de 14, dont 10 atteints de spirochétose spontanée et 4 porteurs de syphilomes à virus Truffi. Chez ces derniers, le *Te*-élément, administré à la dose de 0 gr. 04 à 0 gr. 05 p. 1.000, a déterminé la disparition des tréponèmes du troisième au quatrième jour et la cicatrisation des lésions du cinquième au dixième jour. La guérison fut définitive. Chez les lapins infectés avec le virus SC, l'effet fut en rapport avec la quantité de *Te* injecté par voie intra-musculaire. Avec des doses variant de 0 gr. 1 à 0 gr. 4 *Te* par kilogramme, la stérilisation et la guérison des accidents fut rapide et définitive (absence de récurrence) chez tous les animaux, sauf un (1). Mais, au-dessous de cette dose (de 0 gr. 0375 à 0 gr. 05), le *Te*-

(1) L'absence d'effet thérapeutique dans ce cas est attribuable à la non-résorption totale du *Te* administré.

élément offrait une efficacité irrégulière (rechutes deux fois sur quatre) [Cf. *Protocole XI, B*].

h) *Te-élément à l'état colloïdal.*

A l'état colloïdal, le tellure s'est montré sensiblement moins efficace à la dose de 0 gr. 0025 *Te* p. 1.000 (Cf. *Protocole XII*).

i) *Tellurure de Bi.*

Il ne semble pas que l'association *Te* et *Bi*, sous forme de tellurure de bismuth, offre un avantage par rapport à chacun de ces composés, utilisés séparément. En effet, il résulte du *Protocole XV*, que chez un animal porteur de lésion à virus *SC*, ayant reçu 0 gr. 048 *Te* et 0 gr. 051 *Bi* p. 1.000, à l'état de tellurure de *Bi*, la disparition des spirochètes a eu lieu le vingt et unième jour, malgré la cicatrisation apparente des accidents le neuvième jour, ce qui indique *un effet thérapeutique lent*, quoique définitif (absence de rechute).

j) *Influence de la tellurothérapie sur les réactions sanguines.*

Mutermilch et Nicolau (1) ont démontré que l'infection syphilitique du lapin (virus Truffi) détermine des modifications sanguines identiques à celles de la syphilis humaine, pouvant être mises en évidence par le procédé de Meinicke (2) [*réaction d'opacification*]. M. Mutermilch a examiné, par cette méthode, le sérum de nos lapins soumis à la telluro-thérapie. Voici les résultats obtenus (tableau VIII).

Ces données montrent que *chez 6 animaux sur 7* (85 p. 100), *il y eut négativation de la réaction d'opacification (Meinicke) sous l'influence du traitement (tellurite de sodium, Te-élément réduit, iodo-tellurate de quinine). La tellurothérapie influence donc favorablement les réactions sanguines dans la syphilis expérimentale (virus Truffi).*

(1) MUTERMILCH et NICOLAU. *C. R. Soc. Biol.*, **93**, 1925, p. 1497.

(2) Cf. au sujet de cette réaction : MUTERMILCH. *La Presse Médicale*, n° 70, 1926, p. 1108.

TABLEAU VIII.

LAPIN	TRAITÉ AU	RÉACTION DE MEINICKE AU	
823 C	Na ² TeO ³ .	49 ^e jour : ++++.	107 ^e jour : ++++.
62 C	Na ² TeO ³ .	30 ^e jour : ++.	98 ^e jour : négative.
866 C	Te-élément.	29 ^e jour : ++.	87 ^e jour : négative.
867 C	TIQ.	23 ^e jour : négative.	81 ^e jour : négative.
252 D	TIQ.	33 ^e jour : négative.	61 ^e jour : négative.
257 D	TIQ.	20 ^e jour : négative.	34 ^e jour : trace.
250 D	Na ² TeO ³ , puis TIQ.	33 ^e jour : négative.	

k) *Epreuve de l'action stérilisante du Te par inoculation de ganglions poplités.*

Nous avons prélevé, chez nos lapins porteurs de syphilomes à virus Truffi, et guéris par des injections intra-musculaires d'iодо-tellurate de quinine, les ganglions poplités, trente-trois, trente-quatre et quarante-huit jours après l'administration du médicament; nous les avons inoculés, par greffe sous-scrotales, à des lapins neufs.

Voici les protocoles de nos expériences :

a) *Lapin 252 D* (V. Protocole VII) est sacrifié le quarante-huitième jour (Meinicke négatif le trente-troisième jour). Ses ganglions sont inoculés aux lapins 782 D et 783. Aucune lésion locale après soixante-quinze et quatre-vingt-dix jours d'observation.

b) *Lapin 257 D* (V. Protocole VII) est sacrifié le trente-quatrième jour (Meinicke négatif le vingtième jour). Ses ganglions sont inoculés aux lapins 777 D et 780 D. Aucune lésion locale après cent jours d'observation).

c) *Lapin 250 D*, traité d'abord avec du tellurite de sodium, par voie intra-veineuse, ensuite avec de l'iодо-tellurate de quinine (0 gr. 01 par kilogramme) [Meinicke négatif le trente-troisième jour]. Sacrifié le trente-troisième jour. Ses ganglions sont inoculés aux lapins 779 D et 781 D. Aucune lésion locale après soixante-quinze et quatre-vingt-quatre jours d'observation.

Ces expériences prouvent que *le tellure exerce une action stérilisante manifeste, en ce sens que les ganglions poplités des lapins syphilitiques soumis à la tellurothérapie, sont dépourvus de virulence, alors que, d'après Ossola (1), Truffi (2), Brown et*

(1) OSSOLA. *Società medica Pavese*, 1909, séance du 7 mai.

(2) TRUFFI. *Pathologica*, n° 110, juin 1913.

Pearce (1), entre autres, les mêmes ganglions, provenant de lapins porteurs de chancres syphilitiques et non traités, sont fréquemment virulents par greffe sous-scrotale. Nous confirmons d'ailleurs pleinement les constatations de ces auteurs.

CONCLUSION. — 1° Le tellure, injecté à l'état de Te-ÉLÉMENT réduit, exerce une action curative manifeste, rapide et, en général, définitive dans la syphilis expérimentale du lapin et la spirochètose spontanée de cette espèce animale. Cette action est profonde et durable, à en juger d'après la lenteur de l'élimination du Te, les modifications des réactions sanguines (réaction de Meinicke) et la stérilité des ganglions poplités;

2° Les propriétés thérapeutiques du trioxyde de tellure, du biodure de tellure et de l'iodo-tellurate de quinine, se rapprochent sensiblement de celles du Te-élément;

3° Les sels solubles de tellure, en particulier le TeO_3Na^3 et le TeO_3K^2 , agissent moins bien, par suite de leur toxicité plus accusée;

4° Les dérivés benzéniques du Te, tel le diphényl-tellure, paraissent dépourvus d'action curative; ils se résorbent, d'ailleurs, très mal par voie intra-musculaire (action nécrotisante sur les tissus);

5° Un composé cyclique, la 4-éthylcyclotelluropentanedione, de M. Morgan, paraît posséder des propriétés thérapeutiques relativement peu marquées.

Ainsi, quelle que soit la forme sous laquelle on l'administre (excepté celle de dérivés benzéniques), le tellure se montre actif dans la syphilis expérimentale et l'infection à *SPIROCHÆTA CUNICULI*. Son influence curative semble profonde et paraît s'effectuer suivant les lois qui régissent l'activité thérapeutique de certains métaux, en particulier celle du bismuth et de l'or. Ces résultats sont rapprochés de ceux enregistrés chez l'homme (2) (Cf. Mémoire Fournier et Levaditi).

(1) BROWN et PEARCE. *Journ. of experim. Med.*, **34**, 1921, p. 185; **35**, 1922, p. 39; *Americ. Journ. of Syphilis*, **5**, 1921, p. 1.

(2) EBERSON et ENGMAN. *Journ. Americ. med. Assoc.*, **71**, 1921, p. 160. Ces travaux ont été confirmés par Kolle et ses collaborateurs.

II. — MÉCANISME DE L'ACTION SPIROCHÉTICIDE DU TELLURE DANS LA SYPHILIS.

Levaditi et Girard (1), utilisant la méthode analytique de Fourneau et Girard (2), ont prouvé que la destruction des tréponèmes au niveau du chancre, chez le lapin soumis à la *bismuthothérapie*, s'opère en présence de quantités de *Bi* variant entre $1 \mu g$ et $2 \mu g$ pour la totalité des syphilomes, soit entre $4 \mu gr.$ et $10 \mu gr.$ par gramme de matière sèche, donc infinitésimale. Nous avons examiné le même problème dans le domaine du tellure, en nous adressant à notre procédé néphélobométrique (3). Des chancres scrotaux ont été prélevés à des moments divers, après l'administration de *Te*, alors que les spirochètes avaient disparu, ou étaient en voie de lyse, afin de préciser la teneur tellurique de ces syphilomes par rapport au gramme de matière sèche. Le tableau ci-après résume les résultats de nos analyses :

TABLEAU IX.

LAPIN	<i>Te</i> INJECTÉ en grammes p. 1.000	SACRIFIÉ LE	POIDS du chancre en grammes	<i>Te</i>	
				Pour la totalité en $\mu gr.$	Par gramme de substance sèche en $\mu gr.$
114 D	$TeO^2Na^2 : 0,1.$	5 ^e jour.	0,504	2	3,84
399 D	Te-élément : 0,025.	2 ^e jour.	0,958	4	4,5
411 D	Te-élément : 0,05.	5 ^e jour.	0,268	6	22,4
259 D	Te-élément : 0,05.	10 ^e jour.	0,841	0	0

Ce tableau montre que le tellure se comporte comme le bismuth du point de vue de la quantité d'élément nécessaire pour déterminer la destruction locale du tréponème. Cette quantité est, en

(1) LEVADITI et GIRARD. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, **180**, 1925, p. 402. *Ces Annales*, **40**, 1926, p. 541.

(2) GIRARD et FOURNEAU. *C. R. Académie des Sciences*, **181**, 1925, p. 610; *Bull. de la Société chimique de France*, **37-38**, 1925, p. 1169.

(3) LEVADITI et MANIN. *C. R. Soc. Biol.*, **95**, 1926, p. 652.

effet, minime, puisqu'elle varie entre 2 μ gr. et 6 μ gr. pour la totalité du chancre. Elle atteint à peine celle que l'analyse révèle dans certains tissus indifférents, tels que le foie. Nous concluons (comme nous l'avons fait pour le bismuth) que *la lyse du spirochète n'exige que des traces infinitésimales de Te-élément, aucune accumulation de tellure ne s'effectuant au lieu même où cette lyse s'opère*. La destruction des parasites sous l'influence du tellure nous apparaît comme un processus lytique où des traces de métal semblent remplir le rôle d'un catalyseur, par rapport aux principes spirochétocides que l'organisme infecté élabore à un moment donné. On sait, en effet, que la plupart des accidents spécifiques finissent à la longue par se cicatriser d'eux-mêmes, les tréponèmes conservant leur vitalité aussi longtemps que persiste la lésion. Or, des quantités minimales de tellure accélèrent dans des proportions considérables cette lyse lente et progressive des parasites. *L'analogie avec certains processus diastasiques, que des traces de catalyseurs métalliques ou autres amplifient, devient ainsi des plus frappantes.*

III. — ACTION PRÉVENTIVE DANS LES SPIRILLOSES ET LA TRYPANOSOMIASÉ DE NAGANA.

a) *Spirillose des poules.*

Le *Protocole XIV* montre que le tellurite de sodium, administré par voie intra-musculaire, simultanément avec le *Spirochæta gallinarum*, n'exerce qu'une action préventive faible. A la dose tolérée de 0 gr. 0015 à 0 gr. 002 p. 1.000 gr., ce sel rend l'infection spirillaire plus légère et plus fugace, mais dans aucun cas le tellure, injecté sous cette forme, n'a entravé totalement l'évolution de la septicémie. Ajoutons que le tellurite de sodium immobilise *in vitro* le *Spirochæta gallinarum* après deux heures de contact à 37°, à la concentration de 1 : 200.

b) *Spirillum duttoni.*

L'iodo-tellurate de quinine, injecté par voie intra-musculaire à des souris, n'exerce aucune action préventive dans cette infection spirillaire (Cf. *Protocole XIV*).

c) *Trypanosomiase de Nagana.*

Lehmann (1) a constaté que le tellurite de sodium possède des propriétés trypanocides *in vitro*. Une solution de Na^2TeO_3 mise en présence de trypanosomes (*Tr. equiperdum*), suspendus dans le liquide de Tyrode, ou dans de l'eau salée additionnée de sérum de cobaye, détruit ces trypanosomes. Les tellurates sont moins trypanocides que les tellurites.

Nous avons répété ces expériences et les avons confirmées. Le tellurite de sodium immobilise, en effet, les trypanosomes du Nagana à la concentration de 1 : 10.000 après trois heures de contact à 37°, et en présence de sérum de lapin. Or, malgré ces propriétés trypanocides, manifestes dans le tube à essai, ni le tellurite sodique (0 gr. 000025), ni l'iodo-tellurate de quinine (0 gr. 00125) ne semblent prévenir efficacement la trypanosomiase du Nagana chez la souris (Cf. *Protocole XV*).

Conclusions générales.

Le tellure doit être compris parmi les éléments agissant curativement dans la syphilis expérimentale, soit : Va [51, Proescher, Seil et Stilians (2), Fournier, Levaditi et Schwarz (3)], As (75, Salmon, Ehhlich et Hata), Te [127, Levaditi et Nicolau (4)], Pt [194, Levaditi, Nicolau et Girard (5)], Au [197, Levaditi, Girard et Nicolau (5)], Hg (200) et Bi [208, Sazerac et Levaditi (6)]. Des recherches ultérieures préciseront la valeur thérapeutique exacte du tellure, par rapport aux autres spirillicides connus, en particulier le Bi et l'Au, desquels il se rapproche le plus du point de vue du mécanisme de son action tréponémicide.

(1) LEHMANN. *Biochem. Zeits.*, **134**, 1923, p. 310.

(2) PROESCHER, SEIL et STILIANS. *Americ. Journ. of Syphilis*, **2**, 1917, p. 347.

(3) FOURNIER, LEVADITI et SCHWARZ. *C. R. de la Société de Biologie*, **87**, 1922, p. 235.

(4) LEVADITI et NICOLAU. *C. R. Société de Biologie*, **94**, 1926, p. 827.

(5) LEVADITI, GIRARD et NICOLAU. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, **181**, 1925, p. 163.

(6) SAZERAC et LEVADITI. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, **172**, 1921, p. 1391; **173**, p. 328.

*
* *

Nous prions MM. F. Billon et P. Blenkinsop de bien vouloir accepter nos remerciements pour l'amabilité avec laquelle ils ont mis à notre disposition la plupart des dérivés étudiés dans ce travail.

ANNEXE

PROTOCOLE I

Toxicité du tellurite de sodium (Na^2TeO^3); Te : 57 p. 100.

I. — Voie sous-cutanée. — A. Solution.

a) Préparation P, partiellement insoluble dans l'eau.

LAPIN	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te par kilogr. en gr.
662 C	2.250	0,02	Mort après 3 heures.	0,0114
661 C	1.900	0,01	Mort après 8 heures.	0,0057
664 C	2.350	0,005	Mort après 20 heures.	0,00285

Dose minima toxique : 0 gr. 005 p. 1.000, soit 0,00285 Te par kilogramme.

B. Suspension huileuse à 0 gr. 1 p. 100.

LAPIN	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te par kilogr. en gr.
62 B	2.100	0,005	Survit.	0,00285
61 B	1.900	0,002	Survit.	0,00114
60 B	2.200	0,001	Survit.	0,00057

Dose minima toxique : > 0 gr. 005 p. 1.000, soit 0,00285 Te p. 1.000.

B. Suspension huileuse à 0 gr. 1 p. 100.

I. — VOIE INTRA-MUSCULAIRE. PRÉPARATION M.

LAPIN	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te par kilogr. en gr.
5 A	2.500	0,01	Mort le 2 ^e jour.	0,0057
66 B	1.800	0,005	Survit.	0,00285
65 B	1.700	0,002	Survit.	0,00114
63 B	2.100	0,001	Survit.	0,00058

Dose minima toxique entre 0 gr. 005 et 0 gr. 01, soit entre 0 gr. 000285 et 0 gr. 00057. Te par kilogramme.

II. — VOIE INTRA-VEINEUSE. PRÉPARATION M.

LAPIN	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te par kilogr. en gr.
435 D	2.000	0,003	Mort après 20 heures.	0,00171
433 D	1.700	0,001	Survit.	0,00057
434 D	1.700	0,0005	Survit.	0,000285

Dose minima toxique : 0 gr. 003 p. 1.000, soit 0 gr. 00171 Te p. 1.000.

III. — VOIE BUCCALE.

a) *Lapin*.

LAPIN	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te par kilogr. en gr.
67 B	2.000	0,05	Survit.	0,0283
34 B	2.200	0,01	Survit.	0,0057
64 B	1.400	0,01	Survit.	0,0057

Dose tolérée : > que 0 gr. 05 p. 1.000, soit > 0 gr. 0283 Te p. 1.000.

b) *Singe*.

Cynocephalus hamadryas (P. : environ 2 kilogrammes), reçoit, *per os*, le 16 mars 1926, Og, 1 tellurite de sodium M. B. dissous dans 10 cent. cubes d'eau, soit environ 0 gr. 05 de sel par kilogramme. Le lendemain, on lui administre la même quantité de sel. Cinq heures après, hématurie, abattement, salive sanguinolente. L'urine renferme de l'albumine en grande quantité, mais ne

contient ni hématies, ni stromas globulaires. L'examen du sang permet de constater :

Hémoglobine, p. 100.	49
Hématies, par millimètre cube	3.228.000
Globules blancs	19.000

Mort en hypothermie. *Autopsie* : taches hémorragiques pulmonaires, congestion rénale, extravasation sanguine intra-pleurale. Forte odeur de $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$.

Examen microscopique du sang : poïkylocytose intense, nombreux stromas globulaires, anisocytose, nombreux globules rouges nucléés.

PROTOCOLE II

Toxicité du tellurite de potassium (TeO_3K^2).

Préparation P, incomplètement soluble.

LAPIN	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te par kilogr. en gr.
671 C	1 500	0,002	Mort le 9 ^e jour.	0,001
670 C	1.600	0,004	Mort le 7 ^e jour.	0,0005
669 C	1.600	0,0005	Survit.	0,00025
<i>Dose minima toxique</i> : 0 gr. 001 p. 1.000, soit 0 gr. 0005 Te p. 1.000.				

PROTOCOLE III

Action curative du tellurite de sodium et du tellurite de potassium dans la syphilis expérimentale et la spirochétose spontanée du lapin (S. C.)

I. — Tellurite de sodium.

A. — SOLUTION AQUEUSE.

a) Voie intra-musculaire.

Lapin 15 A, lésions préputiales riches en spirochètes (S. C.). Poids : 2.450 grammes. Reçoit, par voie intra-musculaire, 0 gr. 0005 de sel par kilogramme (soit 0 gr. 00028 Te).

Disparition des spirochètes Le 4^e jour.

Cicatrisation des lésions. Le 4^e jour.

Récidive. Le 31^e jour.

b) Voie intra-veineuse.

Lapin 47 C, lésions préputiales très développées à virus S. C. Poids : 1.950 grammes. Reçoit, par voie intra-veineuse, 0 gr. 001 de tellurite de

sodium par kilogramme (soit 0 gr. 00057 *Te*). Le troisième jour, un seul spirochète mobile; guérison des lésions le cinquième jour, mais l'animal meurt le sixième jour.

Lapin 250 D, très gros chancres du scrotum (*virus Truffi*). Très nombreux tréponèmes. Poids : 2.850 grammes.

a) Reçoit 0 gr. 0005 de tellurite de sodium (soit 0 gr. 00028 *Te*) par kilogramme. Le troisième jour, les croûtes se détachent, rares tréponèmes immobiles, un seul spirochète mobile.

Le cinquième jour, les syphilomes ont diminué de deux tiers, absence totale de spirochètes.

Le septième jour, lésions très diminuées, rares cadavres de tréponèmes et deux spirochètes mobiles.

b) A ce moment, nouvelle injection de 0 gr. 0005 de tellurite par kilogramme.

Le neuvième jour, les croûtes sont tombées, mais des tréponèmes mobiles persistent encore jusqu'au vingt et unième jour; l'animal est soumis au traitement par l'iodo-tellurate de quinine, ce qui amène la disparition rapide des parasites et la guérison totale des lésions.

c) Voie buccale.

Deux lapins, 14 A et 21 A, porteurs de lésions préputiales à virus S. C., riches en tréponèmes, reçoivent, par voie buccale, l'un 0 gr. 01 de tellurite de sodium, l'autre 0 gr. 005 du même sel. *Aucune action curative.*

B. Suspension huileuse.

Voie intra-musculaire. — a) Virus Truffi.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSION	SPIROCHÈTES	DISPARITION des tréponèmes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	Na ² TeO ³ p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
865 C	2.150	+++	+++++	2 ^e jour	7 ^e jour.	0	0,005	0,0028
62 C	2.350	+++++	+++++	2 ^e jour.	A partir du 11 ^e jour.	0	0,003	0,00171
823 C	2.200	+++++	+++++	2 ^e jour.	A partir du 5 ^e jour.	0	0,002	0,00114

b) Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSION	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	Na ² TeO ³ p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
6 A	2.500	+++	+++++	2 ^e jour.	2 ^e jour.	43 ^e jour.	0,005	0,0028
21 A	2.750	+++++	+++++	5 ^e jour.	6 ^e jour.	21 ^e jour.	0,004	0,00228

II. — Tellurite de potassium.

Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSION	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	K ² TeO ³ p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
898 B	2.300	+++	+++	7 ^e jour.	7 ^e jour.	15 ^e jour.	0,001	0,0005
1 A	2.600	++++	++++	3 ^e jour.	6 ^e jour.	9 ^e jour.	0,001	0,0005

PROTOCOLE IV

Toxicité du trioxyde de tellure (TeO³; Te = 72,66 p. 100).

Prép. 503; suspension huileuse à 10 p. 100.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
515 D	2.000	0,05	Mort le 20 ^e jour.	0,0363
521 D	1.900	0,02	Mort le 16 ^e jour. (Pleuropneumonie purulente.)	0,0145

Dose minima toxique : 0 gr. 05 p. 1.000, soit 0,0363 Te p. 1.000 (action toxique lente).

ACTION CURATIVE DU TRIOXYDE DE TELLURE.

Virus S. C.

LAPINS	POIDS en grammes	LÉSION	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	TeO ³ p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
190 D	2.700	++	++++	2 ^e jour.	2 ^e jour.	0	0,05	0,0363

PROTOCOLE V

Toxicité du biiodure de tellure (TeI^2 ; 33, 33, Te p. 100).

Suspension huileuse à 10 p. 100.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
267 D	1.400	0,1	Mort le 5 ^e jour.	0,0333
263 D	1.500	0,05	Survit.	0,0466
265 D	1.700	0,01	Survit.	0,00333

Dose minima toxique : 0 gr. 1 p. 1.000, soit 0,0333 Te p. 1.000 (action toxique lente).

ACTION CURATIVE DU BIODURE DE TELLURE (SUSPENSION HUILEUSE).

Virus S. C.

LAPINS	POIDS en grammes	LÉSION	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	Te ² p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
195 D	2.500	++	+++	2 ^e jour	4 ^e jour.	0	0,025	0,00833

PROTOCOLE VI

Toxicité de l'iodo-tellurate de quinine $x(\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2\text{HI}).y(\text{TeI}^2)$.

Tellure 15,25 p. 100

Suspension huileuse (voie intra-musculaire).a) *Préparation LM.* Suspension à 5 p. 100.

LAPINS	POIDS en grammes	QUANTITÉ p. 1.000 en grammes	SORT DE L'ANIMAL
303 D	1.900	0,05	Mort le 4 ^e jour.
298 D	1.300	0,025	Mort le 7 ^e jour.
302 D	1.650	0,005	Mort le 17 ^e jour.

Dose minima toxique (en 7 jours) : 0 gr. 025 p. 1.000.

b) Préparation H. Suspension à 5 p. 100.

LAPINS	POIDS en grammes	QUANTITÉ p. 1.000 en grammes	SORT DE L'ANIMAL
509 D	2.000	0,02	Mort le 15 ^e jour.
511 D	1.900	0,01	Mort le 11 ^e jour.
513 D	1.800	0,005	Mort le 17 ^e jour.

Dose toxique (en 11 jours) : 0 gr. 01 p. 1.000.

c) Préparation M (Te : 15,25 p. 100).

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en grammes	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
556 D	2.000	0,1	Mort en 48 heures.	0,01525
557 D	1.900	0,05	Mort le 4 ^e jour.	0,00762
555 D	1.900	0,03	Mort le 14 ^e jour.	0,00457
554 D	1.800	0,01	Survit.	0,00152

Dose toxique (en 14 jours) : 0 gr. 03 p. 1.000, soit 0 gr. 0045 Te p. 1.000.

PROTOCOLE VII

ACTION CURATIVE DE L'iodo-TELLURATE DE QUININE.

SUSPENSION HUILEUSE A 5 OU 10 P. 100. INJECTION INTRA-MUSCULAIRE.

Virus S. C.

PRÉPARATION	LAPINS	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	SEL p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
LM	296 D	2.500	++++	++	2 ^e jour.	4 ^e jour.	—	0,01	—
LM	190 D	2.800	++++	+++++	2 ^e jour.	6 ^e jour.	17 j.	0,015	—
M	333 D	2.800	++++	+++++	2 ^e jour.	4 ^e jour.	0	0,02	0,00305
LM	292 D	2.200	++	+++	2 ^e jour.	4 ^e jour.	—	0,02	—
LM	60 A	2.700	++	+++++	3 ^e jour.	3 ^e jour.	0	0,025	—

Virus Truffé.

PRÉPARATION	LAPINS	POIDS	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	GUÉRISON des lésions	RÉCIDIVE	SEL p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
LM	252 D	1.950	+++++	+++++	3 ^e jour.	A partir du 6 ^e jour.	0	0,02	—
M	257 D	3.200	+++	+++++	4 ^e jour.	4 ^e jour.	0	0,03	0,00457

PROTOCOLE VIII

Toxicité du méthyltellurid $(\text{CH}^3)^2\text{Te}$; $\text{Te} = 80,95$ p. 100.

DILUTION HUILEUSE A 1/10 (1).

Voie intra-musculaire.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en cent. cubes	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
757 D	2.600	0,1	Survit. Légère odeur de l'haleine.	0,08095
755 D	2.100	0,03	Survit. Pas d'odeur.	0,04047
750 D	1.700	0,04	Survit. Pas d'odeur.	0,00809

Dose tolérée : au moins 0,1 p. 1.000, soit 0,0809 Te p. 1.000.

PROTOCOLE IX

Toxicité du diphenyl-tellure $(\text{C}^6\text{H}^5)^2\text{Te}$; $\text{Te} = 46,80$ p. 100.

DILUTION HUILEUSE A 1/10.

Voie intra-musculaire.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en cent. cubes	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
698 D	2.200	0,1	Survit. Faible odeur alliée.	0,0468
697 D	2.000	0,03	Mort le 14 ^e jour.	0,0234
699 D	1.900	0,04	Mort d'infection secondaire le 14 ^e jour. Pas d'odeur alliée.	0,00468

Dose tolérée : entre 0 c.c. 5 et 0 c.c. 1 p. 1.000, soit 0,0468 Te p. 1.000.

ACTION CURATIVE DU DIPHÉNYL-TELLURE.

Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSION	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	QUANTITÉ p. 1.000 en cent. cubes	Te p. 1.000 en grammes
185 D	2.600	++++	++++	8	8	0,1	0,0468

Aucune action thérapeutique.

NOTA. — Peu de temps après la préparation du mélange d'huile d'olive set de $(CH^3)_2Te$, ce mélange commence à noircir; la réduction du *Te* est intense le lendemain.

PROTOCOLE X

Toxicité du 4-éthylcyclotelluropentandione

$$\begin{array}{c}
 \text{Te} \\
 | \\
 \text{CH}^3 \text{---} \text{CH}^3 \\
 | \quad | \\
 \text{CO} \quad \text{CO} \\
 | \\
 \text{CH}
 \end{array}$$

; *Te* 50 p. 100.

(Préparation de M. G. T. Morgan, H 400.)

SOLUTION AQUEUSE (SOLUBILITÉ IMPARFAITE).

Voie sous-cutanée.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
167 D.	2.650	0,02	Mort le 5 ^e jour (1).	0,01
166 D	2.000	0,01	Survit (1).	0,005
197 D	1.850	0,005	Survit (1).	0,0025
208 D	2.150	0,0025	Survit.	0,0012

Dose minima toxique : 0 gr. 02 p. 1.000, soit 0 gr. 01 *Te* p. 1.000.

(1) Nécrose et œdème au point d'inoculation.

Action curative du 4-éthylcyclotelluropentanadione.

VOIE INTRA-MUSCULAIRE.

Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE	QUANTITÉ p. 1.000 en grammes	Te p. 1.000 en grammes
6 A	2.350	++++	++++	2 ^e jour.	4 ^e jour.	8 ^e jour.	0,005	0,0025

PROTOCOLE XI**A. Toxicité du Te-élément.****I. — VOIE INTRA-MUSCULAIRE.**

a) *Préparation LM.* Suspension à 5 p. 100, dans une solution isotonique de glycose.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
306 D	2.400	0,05	Mort le 17 ^e jour.	0,05
305 D	1.900	0,025	Mort le 12 ^e jour.	0,025
307 D	1.700	0,0125	Survit.	0,0125

Dose minima toxique : 0 gr. 025 p. 1.000, soit 0 gr. 025 Te p. 1.000.

b) *Préparation M.* Suspension à 20 p. 100, dans une solution isotonique de glycose.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
241 D	2.400	0,6	Mort le 5 ^e jour.	0,6
243 D	1.800	0,4	Mort le 3 ^e jour.	0,4
295 D	2.700	0,4	Survit.	0,4
15 A	2.450	0,2	Survit.	0,2
179 D	2.250	0,1	Survit.	0,1
182 D	2.570	0,05	Survit.	0,05

Dose minima toxique : entre 0 gr. 3 et 0 gr. 4 p. 1.000, soit 0 gr. 3 à 0 gr. 4 Te p. 1.000.

II. — VOIE TRACHÉALE.

Injection dans la trachée, après section de la peau.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
878 D	1.800	0,1	Survit.	0,1
679 D	1.850	0,1	Survit.	0,1

B. Action curative du Te-élément.

I. — EXPÉRIENCES PRÉLIMINAIRES.

Virus S. C.

Tellure réduit en présence du chlorhydrate d'hydroxylammonium et d'étain. Suspension huileuse.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE
22 A	2.220	++	+++++	4 ^e jour.	4 ^e jour.	7 ^e jour.

Virus Truff.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE
866 C	2.200	++++	+++++	3 ^e jour.	5 ^e jour.	0

II. — EXPÉRIENCES FAITES AVEC LES PRÉPARATIONS LM (*Te* 5 p. 100)
ET MB (*Te* 20 p. 100).

a) *Virus S. C.*

LAPINS	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	DISPARITION des lésions	RÉCIDIVE	Te p. 1.000 en grammes	PRÉPARATIONS
293 D	2.700	+++	+++++	2 ^e jour.	2 ^e jour.	0	0,4	MB
15 A	2.450	+++++	+++++	4 ^e jour.	6 ^e jour.	0	0,2	MB
21 A	2.750	+++++	+++++	2 ^e jour.	5 ^e jour.	0	0,1	LM
22 A	2.300	+++	++++	2 ^e jour.	3 ^e jour.	0	0,1	LM
179 A	2.250	+++++	+++++	A aucun mom.	A aucun mom.	—	0,1	MB
186 D	2.800	++++	+++++	2 ^e jour.	6 ^e jour.	0	0,05	LM
294 D	2.500	+++++	+++++	2 ^e jour.	6 ^e jour.	16 ^e jour.	0,05	LM
182 D	2.570	+++++	+++++	A aucun mom.	A aucun mom.	—	0,05	MB
176 D	2.750	++	+++++	2 ^e jour.	6 ^e jour.	17 ^e jour.	0,0375	LM

Dose curative : entre 0 gr. 05 et 0 gr. 1 p. 1.000.

b) *Virus Truff.*

LAPINS	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE	Te p. 1.000 en grammes	PRÉPARATIONS
110 D	2.400	+++	+++++	4 ^e jour.	6 ^e jour.	0	0,04	MB
251 D	2.400	+++++	+	3 ^e jour.	A partir du 7 ^e jour.	—	0,05	LM
114 D	2.450	+++++	+++	3 ^e jour.	A partir du 3 ^e jour.	—	0,05	LM

PROTOCOLE XII

Toxicité du Te-élément à l'état colloïdal.

I. — LIQUIDE SUPERFICIEL DE LA PRÉPARATION LM.

Voie intra-musculaire.

LAPINS	POIDS en grammes	QUANTITÉ p. 1.000 en cent. cubes	SORT DE L'ANIMAL
310 D	2.400	1,0	Survit.
341 D	2.300	0,5	Survit.
313 D	2.150	0,25	Survit.

Dose tolérée : au moins 1 cent. cube p. 1.000.

Action curative du même produit.

Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE	QUANTITÉ p. 1.000 en cent. cubes
119 D	2.500	+++	++++	9 ^e jour.	9 ^e jour.	37 ^e jour.	3 cm. c. (en 2 injec.).

II. — TOXICITÉ DU Te-COLLOÏDAL. Préparation MB, n° 0501 (Te : 1 p. 100).

Voie intra-musculaire.

LAPINS	POIDS en gr.	QUANTITÉ p. 1.000 en cent. cubes	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 1.000 en gr.
304 D	2.220	2,0	Mort le lendemain.	0,02
309 D	2.200	1,0	Mort le 2 ^e jour.	0,01
308 D	2.200	0,5	Survit.	0,005

Dose minima toxique : 0 gr. 01 p. 1.000.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DE LA MÊME PRÉPARATION.

Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE	Te p. 1.000 en grammes
186 D	2.800	++	++++	A aucun moment.	A aucun moment.	—	0,0025

PROTOCOLE XIII

Toxicité du tellure de bismuth (Bi^3Te^3 ; $\text{Bi} = 51,47$ p. 100, $\text{Te} = 48,26$ p. 100).

Préparation P. Suspension huileuse à 2 p. 100. Voie intra-musculaire.

LAPINS	POIDS en gr	QUANTITÉ p. 100 en gr.	SORT DE L'ANIMAL	Te p. 100 en gr.	Bi p. 100 en gr.
364 D	2 300	0,04	Survit 22 jours.	0,0192	0,0205
366 D	2 200	0,02	Survit 7 jours.	0,0096	0,0402
365 D	2.400	0,01	Survit 34 jours.	0,0048	0,0051

Dose tolérée : au moins 0 gr. 04 p. 100, soit 0 gr. 0192 Te et 0 gr. 020 Bi p. 100.

ACTION CURATIVE DU TELLURE DE Bi.

Virus S. C.

LAPIN	POIDS en grammes	LÉSIONS	SPIROCHÈTES	DISPARITION des spirochètes	CICATRISATION des lésions	RÉCIDIVE	Te p. 100 en grammes	Bi p. 100 en grammes
179 D	2.400	++	++++	11 ^e jour.	9 ^e jour.	0	0,048 (en 2	0,051 injec.).

PROTOCOLE XIV

Action curative dans la spirillose des poules
(*Spirochaeta gallinarum*).

TELLURITE DE SODIUM, PRÉPARATION M.

Injection simultanée dans le muscle pectoral : d'un côté le *Spirochaeta gallinarum*, du côté opposé la solution de tellurite de sodium.

POULES	POIDS en grammes	QUANTITÉ DE SEL p. 1.000 en grammes	SORT DE L'ANIMAL	ÉVOLUTION DE L'INFECTION					
				Le 1 ^{er} jour	Le 2 ^e jour	Le 3 ^e jour	Le 4 ^e jour	Le 5 ^e jour	Le 6 ^e jour
35.	1.300	0,006	Morte le 4 ^e jour.	—	0	0	Morte.	—	
38.	1.700	0,003	Morte le 2 ^e jour.	0	0	—	—	—	
15.	1.900	0,0025	Survit.	—	+	++	+++	0	
10.	1.550	0,002	Survit.	—	+	0	0	0	
39.	1.850	0,002	Survit.	—	0	+	0	0	
16.	1.250	0,0015	Survit.	—	0	++	0	0	
19.	1.700	0,001	Survit.	—	+	++	+++	++++	0
Témoin . .	1.500	—	—	—	+	++	++++	0	0

Aucune action manifeste de l'iодо-tellurate de quinine dans la spirochètose de la souris provoquée par le *Sp. duttoni*.

PROTOCOLE XV

Action curative dans le Nagana expérimental.

I. — TELLURITE DE SODIUM. SOLUTION AQUEUSE.

a) Toxicité pour la souris. Voie sous-cutanée.

SOURIS	QUANTITÉ injectée en grammes	PRÉPARATION M Sort de l'animal	PRÉPARATION P soluble
I. . . .	0,0001	Morte après 20 heures.	Survit.
II. . . .	0,0001	Morte le 3 ^e jour.	Survit.
III. . . .	0,00005	Morte le 3 ^e jour.	Survit.
IV. . . .	0,00005	Morte le 3 ^e jour.	Survit.
V. . . .	0,000025	Morte le 3 ^e jour.	Survit.
VI. . . .	0,000025	Survit.	Survit.
VII. . . .	0,00001	Survit.	Survit.
VIII. . . .	0,00001	Survit.	Survit.

Dose toxique. { Préparation P. 0,000025
 { Préparation M. > 0,0001

Action préventive.

Les souris ayant survécu aux injections précédentes, ont été infectées, six jours après, avec des trypanosomes de Nagana, par voie intra-péritonéale. Elles ont contracté la trypanosomiase et ont succombé dans les délais habituels.

Une seconde expérience, disposée de la même manière, mais avec cette

différence que l'infection trypanosomique a été effectuée vingt-quatre heures après l'injection du tellurite de sodium (de 0 gr. 000025 à 0 gr. 0001. *Préparation P*), a fourni des résultats analogues.

II. — IODO-TELLURATE DE QUININE.

Suspension huileuse à 0 gr. 5 p. 100.

Inoculation intra-musculaire. Infection trypanosomique cinq jours après l'injection médicamenteuse.

SOURIS	QUANTITÉ INJECTÉE en grammes	INFECTION TRYPANOSOMIQUE
I	0,0025	Absence d'infection.
II	0,00125	Infection habituelle.
III	0,0005	Infection habituelle.
IV	0,00025	Infection habituelle.
V	0,000125	Infection habituelle.

LÉGENDE DE LA PLANCHE IX

FIG. 1. — *Lapin 406 D* : Injection de 0 gr. 005 tellurite de sodium par kilogramme (voie sous-cutanée). Mort le troisième jour. Coupe de rein. Lésions de néphrite épithéliale avec présence de granulations hyalines dans la lumière des canalicules et de grains telluriques dans les épithéliums. Coloration à l'hématéine-éosine-orange.

FIG. 2. — *Lapin 558 D* : Injection de *Te-élément* par voie intra-musculaire (0 gr. 02 par kilogramme). Examiné vingt-neuf jours après l'injection. Coupe de rein. Présence de granulations telluriques noires dans l'épithélium rénal. Coloration par la méthode de Twort.

FIG. 3. — Aspect macroscopique du rein chez un lapin injecté avec du tellure-élément.

FIG. 4. — *Lapin 21 A* : Injection de 0 gr. 1 *Te-élément* par kilogramme (voie intra-musculaire). Examiné cent neuf jours après l'injection. Coupe de muscle. Granulations de *Te* réduit dans les éléments du système réticulo-endothélial. Coloration à l'hématéine-éosine-orange.

FIG. 5. — *Lapin 15 A* : *Te-élément* injecté par voie intra-musculaire (0 gr. 2 par kilogramme). Examiné quatre-vingt-huit jours après l'inoculation. Coupe d'intestin. Présence de tellure dans les macrophages des follicules lymphatiques, dans les endothéliums vasculaires et dans les cellules situées à la base de l'épithélium glandulaire.

FIG. 6. — *Lapin 537 D* : Injection intra-musculaire de 0 gr. 05 TeO_3 par kilogramme (voie intra-musculaire). Examiné sept jours après l'inoculation. Au centre de la préparation, dépôt d'oxyde de tellure entouré de polynucléaires en voie de caryorhexis.

FIG. 7. — *Même lapin* : Un autre point de la même préparation, intéressant la périphérie du foyer réactionnel constitué autour du dépôt d'oxyde de tellure. Les éléments du système réticulo-endothélial renferment du tellure-élément réduit, élaboré aux dépens du TeO_3 . Coloration à l'hématéine-éosine-orange.

FIG. 8. — *Lapin 21 A* (voir fig. 4) : Examiné le cent neuvième jour. Coupe de muscle. Macrophages et cellules géantes contenant du tellure réduit. Coloration à l'hématéine-éosine-orange.

LE TELLURE

DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS HUMAINE

par MM. L. FOURNIER, C. LEVADITI et L. GUÉNOT.

Nous avons administré le tellure dans 40 cas de syphilis à ses diverses périodes, sous quatre formes :

Le *tellure métallique* en suspension fine à 20 p. 100 dans une solution glucosée; le *trioxyde de tellure*; le *biiodure de tellure*; enfin, l'*iodo-tellurate de quinine* (T. I. Q.), ces trois derniers composés en suspension huileuse à 10 p. 100.

Le tellure métallique a été tout d'abord employé chez un malade à la dose totale de 1 gr. 20, en trois injections pratiquées à trois jours d'intervalle. En dépit des réactions fébriles, d'ailleurs de moyenne intensité, et des réactions locales douloureuses que produisirent les injections, le traitement fut bien supporté; mais l'apparition rapide de l'odeur alliagée de l'haleine et d'un bleuissement des téguments de la face et des mains nous fit abandonner ce mode d'administration massive et recourir, chez les autres malades, à un traitement plus prolongé et à doses plus faibles.

Le *tellure-élément* fut dès lors administré en injections bi ou tri-hebdomadaires de 1/2 cent. cube de la suspension à 10 p. 100, l'*oxyde* et le *biiodure de tellure* en injections bi-hebdomadaires de 1 cent. cube de la suspension huileuse à 10 p. 100, l'*iodo-tellurate de quinine*, enfin, à la dose de 1 à 2 cent. cubes, également deux fois par semaine. Le nombre des injections a varié suivant les malades, de 5 à 10. Malgré l'atténuation des doses, les inconvénients du tellure ont été, dans un certain nombre de cas, assez prononcés pour nécessiter l'interruption du traitement.

Enfin, quelques malades ont été soumis à un *traitement mixte*; le tellure était associé au *Bismuth*, au *Stovarsol* ou au *Stovarsolate de Bi*.

EFFETS THÉRAPEUTIQUES.

Dès nos premiers essais, le tellure nous a paru doué, dans la syphilis humaine, d'un pouvoir curatif très appréciable, que faisaient prévoir les résultats obtenus dans la syphilis expérimentale du lapin. Mais, en même temps, se révélèrent ses inconvénients, principalement un bleuissement des téguments et une odeur alliée de l'haleine, suffisamment intenses et désagréables pour apporter une gêne considérable, parfois même un obstacle insurmontable, à l'étude de la valeur thérapeutique de ce corps.

L'histoire du premier malade soumis à la tellurothérapie est tout à fait démonstrative, au double point de vue de la valeur thérapeutique de ce nouvel antisyphilitique et de l'importance de ses inconvénients.

OBSERVATION I. — *Bon...*, vingt ans, entre à l'hôpital le 22 mars 1926, présentant de larges syphilides confluentes, ulcéreuses et ulcéro-croûteuses sur le tronc et les membres, des plaques muqueuses labiales, amygdaliennes, génitales, anales. Tréponèmes abondants au niveau de toutes ces lésions; Wassermann franchement positif; floculation à 70. Anémie, céphalée et douleurs nocturnes des membres, asthénie profonde.

Les 23, 26 et 30 mars, le malade reçoit, en injections intra-musculaires, 1 cent. cube 1/2, 2 cent. cubes et 2 cent. cubes 1/2 de la suspension glycosée de tellure à 20 p. 100, soit, au total, 1 gr. 20 de tellure-élément. Chacune de ces injections détermine une réaction fébrile de moyenne intensité (38°5 à 39°) et des douleurs locales.

Après la deuxième injection, les tréponèmes disparaissent à la surface des lésions; celles-ci marquent, les jours suivants, une tendance rapide à la cicatrisation, tandis que s'atténuent les phénomènes généraux, courbature, douleurs osseuses, céphalée.

En vingt jours la cicatrisation des syphilides cutanées et muqueuses est complète, résultat remarquable vu l'étendue et l'importance des lésions.

Déjà dès le huitième ou dixième jour du traitement, les téguments de la face et des mains ont pris une teinte bleutée qui se fonce progressivement les jours suivants, si bien que le malade présente bientôt l'aspect d'une cyanose assez intense. La teinte bleutée a envahi le reste du tégument et les muqueuses, en particulier la muqueuse linguale. Pas de liséré gingival, pas de stomatite.

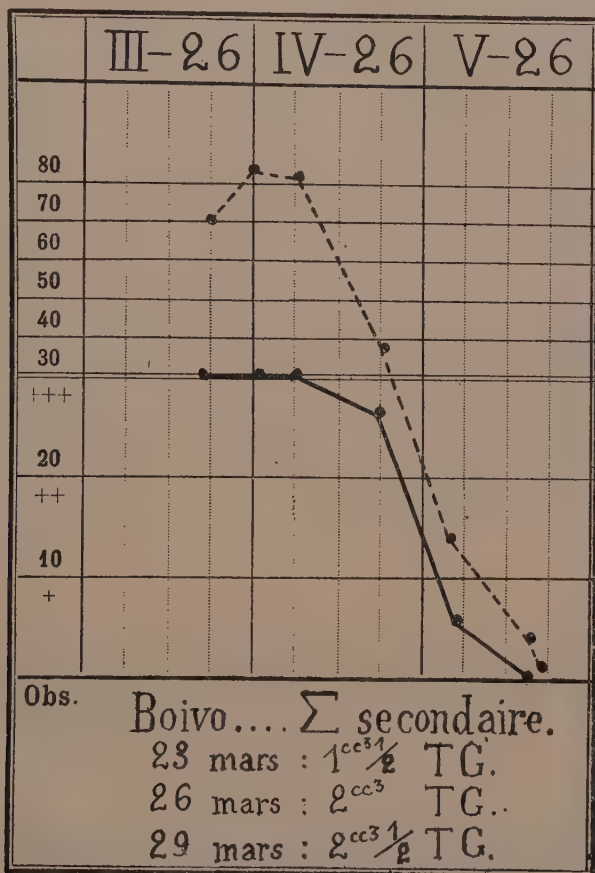
En même temps, l'haleine du malade prend une odeur alliée de plus en plus prononcée, dont il n'a d'ailleurs pas lui-même conscience, assez forte cependant pour être perçue à quelque distance.

L'état général, mauvais au moment de l'entrée du malade, est devenu excellent. L'appétit et les forces ont reparu. Les urines, dont le taux s'est rapidement élevé, dès le quatrième jour du traitement, jusqu'à 3 lit. 500, n'ont jamais présenté la moindre trace d'albumine. La diurèse reste abondante

pendant une quinzaine de jours encore après la dernière injection de tellure.

L'examen du sang montre que le nombre des hématies et la valeur globulaire sont normaux; on ne constate aucune pigmentation particulière dans les globules. La formule leucocytaire est normale.

L'examen microscopique d'un petit fragment de peau, prélevé à la région



COURBE 1.

dorsale, permet de déceler le pigment tellurique dans les cellules adventitielles des vaisseaux papillaires.

La recherche, dans le sérum sanguin, de la réaction de Wassermann et de la flocculation, pratiquée le 28 mars, le 2, le 9, le 28 avril, le 4 et le 18 mai, montre que l'influence du traitement est assez longue à se manifester, puisqu'elle ne devient nette qu'un mois après le début de la cure, mais qu'elle s'accroît rapidement ensuite, sans intervention d'aucune autre médication, au point que toutes les réactions sont devenues complètement négatives le 18 mai (courbe 1).

Il a donc suffi chez ce malade, présentant une infection syphilitique des plus intenses, de 1 gr. 20 de tellure, administré en trois injections rapprochées, pour produire, tant au point de vue clinique qu'au point de vue sérologique, un effet des plus remarquables.

Il faut ajouter que la recherche négative du tellure dans le produit de râclages épidermiques et dans les cheveux prouvait que le corps ne s'élimine pas par la peau et les phanères. Par contre, dans les urines, on trouva par litre, 40 μ grammes le 26 mars, 240 μ grammes le 27 avril, 1 milligr. 1 le 3 mai. Cette courbe d'élimination progressive, — qui donne très vraisemblablement l'explication de la lenteur et aussi de la longue durée d'action du tellure — faisait disparaître la crainte, qui semblait un moment justifiée, d'une pigmentation tellurique définitive des téguments. D'ailleurs, au moment de sa sortie de l'hôpital, environ un mois et demi après la troisième injection, le malade présentait une teinte bleutée, certes, encore très visible, mais nettement moins foncée. D'autre part, l'odeur alliagée qu'il dégageait s'était aussi très atténuée.

*
* * *

Le tellure, administré non plus d'une façon massive, mais aux doses de 0 gr. 025 de tellure-élément, de 0 gr. 10 de biiodure de tellure, de 0 gr. 20 de iodo-tellurate de quinine par injection, a néanmoins montré encore des propriétés antisypilitiques indéniables, mais de façon plus variable suivant les malades; en outre, l'action sérologique a souvent été insuffisante, ce qui explique les rechutes fréquentes que nous avons notées. Dans bien des cas, il est vrai, les inconvénients de l'administration du tellure retardaient ou faisaient interrompre le traitement.

Enfin, nous avons observé, chez deux malades, une véritable *telluro-résistance*, se manifestant par la persistance du tréponème au niveau des lésions et la non-cicatrisation de celles-ci après les quatrième et cinquième injections.

En dehors de ces cas, les effets cliniques de la telluro-thérapie aux différentes phases de la syphilis peuvent se résumer de la façon suivante :

ACTION SUR LE CHANCRE SYPHILITIQUE.

L'accident primitif, quelle qu'en soit la variété, du petit chancre nain, érosif, herpétiforme, au chancre volumineux à induration chondroïde, subit assez rapidement l'action du tellure, sous quelque forme qu'on l'emploie : tellure-élément, biiodure de tellure, iodo-tellurate de quinine.

Le tréponème disparaît de la surface érosive en deux, trois ou quatre jours, ordinairement après la deuxième injection. Dans les gros chancres ulcéreux, profonds, il persiste vingt-quatre ou quarante-huit heures de plus. Dès les premiers jours du traitement, l'érosion chancreuse perd sa teinte spéciale, tandis qu'apparaît, à la périphérie, le petit liséré de réparation épidermique. En une semaine environ, les petits chancres érosifs cutanés ou muqueux sont cicatrisés. Les chancres volumineux demandent un temps plus long, en rapport avec leurs dimensions; leur évolution est néanmoins nettement raccourcie et l'on peut voir de grosses indurations disparaître complètement en quinze à vingt jours. L'adénopathie subit la même action favorable et s'atténue rapidement.

SYPHILIS SECONDAIRE.

Le pouvoir antisypilitique du tellure n'est pas moins facilement appréciable dans les divers accidents qui marquent l'infection généralisée.

En quelques jours la roséole pâlit et s'efface, les syphilides érosives, muqueuses ou cutanées se cicatrisent, les papules brunissent et s'aplatissent. En même temps s'atténuent et disparaissent les phénomènes généraux, céphalée, douleurs nocturnes. D'autre part, le tellure améliore rapidement l'état des malades plus ou moins profondément touché par l'infection sypilitique; l'anémie et l'asthénie cèdent à quelques injections; l'appétit s'améliore; cependant, la plupart des malades maigrissent pendant le traitement, quelques-uns de façon notable (2 et 3 kilogrammes).

SYPHILIS TERTIAIRE.

L'évolution des lésions gommeuses est nettement influencée par le traitement tellurique. Ainsi, nous avons vu fondre peu à peu, chez une femme de cinquante-neuf ans, un amas considérable de gommès confluentes de la région sus-claviculaire droite. L'action thérapeutique nous a paru, d'ailleurs, moins rapide ici que celle du bismuth, des arsenicaux ou de l'iodure de potassium. Mais nous n'avons, il est vrai, chez cette malade, administré l'iodo-tellurate de quinine que par faibles doses.

TRAITEMENT MIXTE.

Dans une dizaine de cas nous avons associé au tellure, le bismuth ou l'arsenic, celui-ci le plus souvent sous la forme de Stovarsolate de bismuth, mais de telle sorte que la dose totale de bismuth ou d'arsenic ne fut pas suffisante pour amener par elle-même la guérison rapide des lésions. Ainsi, on alternait, ordinairement, les injections telluriques et bismuthées, ou bismutho-arsenicales (Quinbey, Solubyl, Trépol, Notrépol, Stovarsolate de bismuth).

En général, il ne nous a pas semblé que les propriétés curatives de chacun de ces corps se fussent comme ajoutées et confondues pour donner un résultat thérapeutique plus net et plus rapide.

RECHUTES.

Nombreuses ont été les rechutes cliniques. De deux semaines à deux mois après la cessation du traitement tellurique ayant fait disparaître toute lésion spécifique, nous avons vu réapparaître diverses manifestations cutanées ou muqueuses; il s'agissait, il est vrai, de syphilis secondaires avec Wassermann fortement positif à l'entrée à l'hôpital, et dans lesquelles la réaction sérologique n'avait été qu'atténuée par le traitement.

Nous n'avons pas vu de rechutes cliniques dans les cas de syphilis primaire soumis au traitement tellurique. Par contre, la rechute sérologique, la réapparition d'un Wassermann

positif après négativation complète, s'est produite dans plusieurs cas (voir courbes).

Ainsi que nous l'avons fait remarquer plus haut, il est évident que toutes ces rechutes cliniques et sérologiques dénoncent l'insuffisance du traitement, l'insuffisance du nombre des injections et surtout des doses de chaque injection; elles ne sauraient mettre réellement en cause l'action antisypilitique du tellure, si on considère le très beau résultat clinique et sérologique que nous rapportons dans l'*Observation I*, et que nous devons à l'emploi de doses suffisamment fortes.

ACCIDENTS ET INCONVÉNIENTS.

Chez aucun de nos malades l'administration du tellure n'a provoqué de phénomènes toxiques portant atteinte à l'une quelconque des grandes fonctions, ou à la santé générale. Nous n'avons noté, en particulier, aucun trouble rénal, en dehors d'une polyurie parfois assez prononcée (2 l. 1/2 à 3 l. 1/2) et se prolongeant pendant une ou deux semaines après la fin du traitement. Chez aucun de nos malades, les urines, quotidiennement examinées, n'ont présenté d'albumine.

Les injections telluriques, en particulier celles de tellure métallique, déterminent des réactions fébriles plus ou moins importantes (de 38° à 39°), mais ne durent pas ordinairement plus de vingt-quatre heures; quelques malades accusent alors une fatigue générale.

On note souvent, comme nous l'avons déjà signalé, un amaigrissement pouvant aller jusqu'à 3 et 4 kilogrammes, bien que l'appétit soit conservé, les digestions excellentes, et bien que la santé générale devienne tout à fait satisfaisante.

Localement, les injections telluriques, surtout celles de tellure métallique, provoquent un peu de douleur et parfois une tuméfaction légère, disparaissant l'une et l'autre assez rapidement.

Si, aux doses où nous l'avons administré, le tellure ne s'est pas montré toxique, son emploi a cependant comporté des *inconvenients*, parfois assez désagréables.

C'est d'abord, avec des doses un peu fortes de tellure-élément, une *teinte bleutée des téguments*, commençant et se fonçant

d'avantage au niveau des parties éclairées, la face et les mains. Les muqueuses, en particulier la muqueuse buccale, la langue, la face interne des joues ont été envahies. Nous n'avons pas observé de liséré gingival, ni la moindre stomatite. Chez un malade, ayant reçu simultanément du bismuth et du tellure, le liséré gingival différerait du liséré bismuthique ordinaire par sa teinte un peu verdâtre.

Le bleuissement ne s'est pas produit, ou seulement de façon très atténuée, chez les malades traités par des doses plus faibles de tellure, ou seulement quand la série d'injections a été assez longue. Mais, même avec des doses de tellure-élément, ou de sels de tellure, on observe, dans un très grand nombre de cas, et surtout chez les individus bruns, une *modification de la couleur du système pileux*. Les cheveux sont blonds, d'un blond doré, de leur point d'implantation jusqu'à une hauteur variable avec la durée du traitement; sur le reste de leur longueur, les cheveux gardent leur couleur brune ou noire habituelle. Aussi, le « *blondissement* » apparaît-il d'abord dans les régions où les cheveux sont plus courts : les tempes et la nuque. La partie blonde du cheveu est celle qui pousse pendant l'imprégnation tellurique. Chez une jeune femme très brune on pouvait voir deux zones de « *blondissement* », séparées par une zone étroite de couleur noire naturelle et correspondant à deux périodes de traitement séparées par un intervalle de repos.

Les cils, les sourcils, les poils du pubis et des aisselles présentent la même modification de couleur.

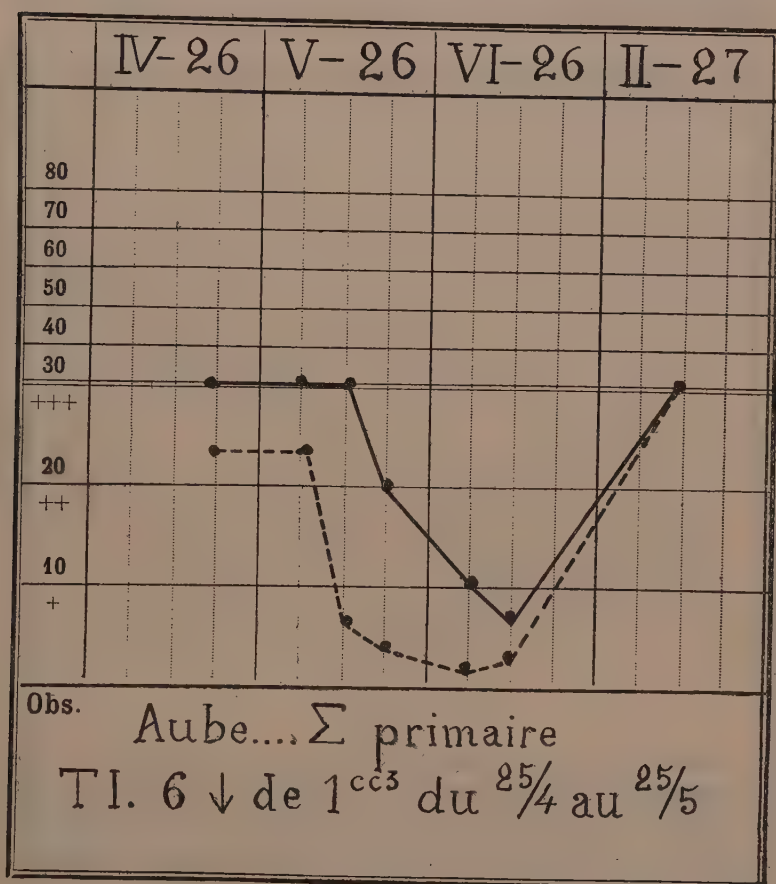
Nous avons produit une même altération de la teinte des téguments et du système pileux par l'injection de tellure chez des lapins et des cobayes; les poils colorés de ces animaux prennent des teintes diverses; quelques-uns peuvent devenir blancs.

Le tellure présente un autre inconvénient très désagréable : c'est l'*odeur alliagée* de l'haleine que les malades eux-mêmes ne perçoivent pas, même quand elle est très forte. Cette odeur se produit dès les premières injections, d'abord légère, puis s'accroît quand on emploie des doses fortes, ou quand le traitement est prolongé; l'individu tout entier semble la dégager. Elle va ensuite en s'affaiblissant, mais lentement, et

peut persister deux ou trois mois après la fin du traitement. Cet inconvénient a été signalé par de nombreux auteurs (Cf. Babonneix, *loc. cit.*).

CONCLUSIONS.

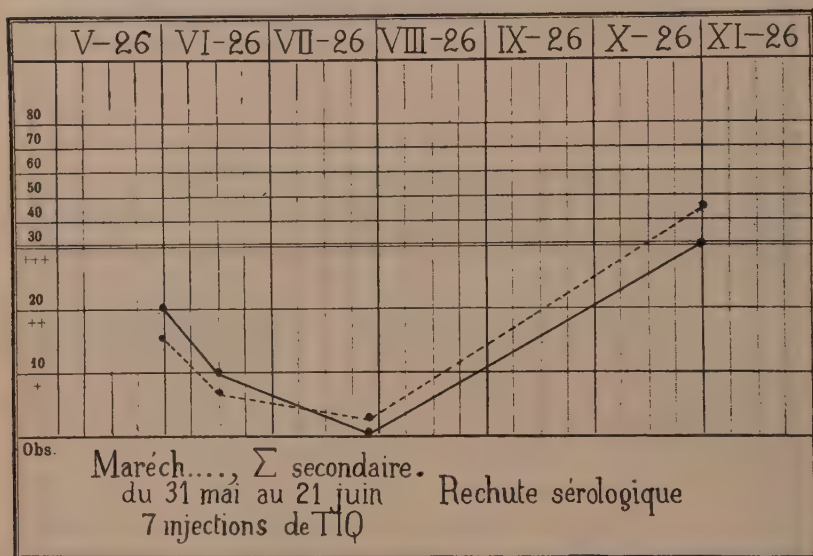
En résumé, le tellure exerce dans la syphilis humaine une



COURBE 2.

action thérapeutique puissante, à la fois clinique et sérologique, se traduisant par la guérison des accidents spécifiques et la négativation de la réaction de Wassermann, quand on l'admi-

nistre à dose suffisante et d'une façon massive. Toutefois, cette action a été moins rapide que celle de l'arsenic et du bismuth. Nous n'avons pu, il est vrai, intensifier le traitement et augmenter les doses de tellure injectées en raison des accidents désagréables produit par cet élément. A des doses plus faibles, ces inconvénients sont moins prononcés, mais l'action thérapeutique, encore satisfaisante cliniquement chez beaucoup de malades, est imparfaite du point de vue sérologique; les rechutes



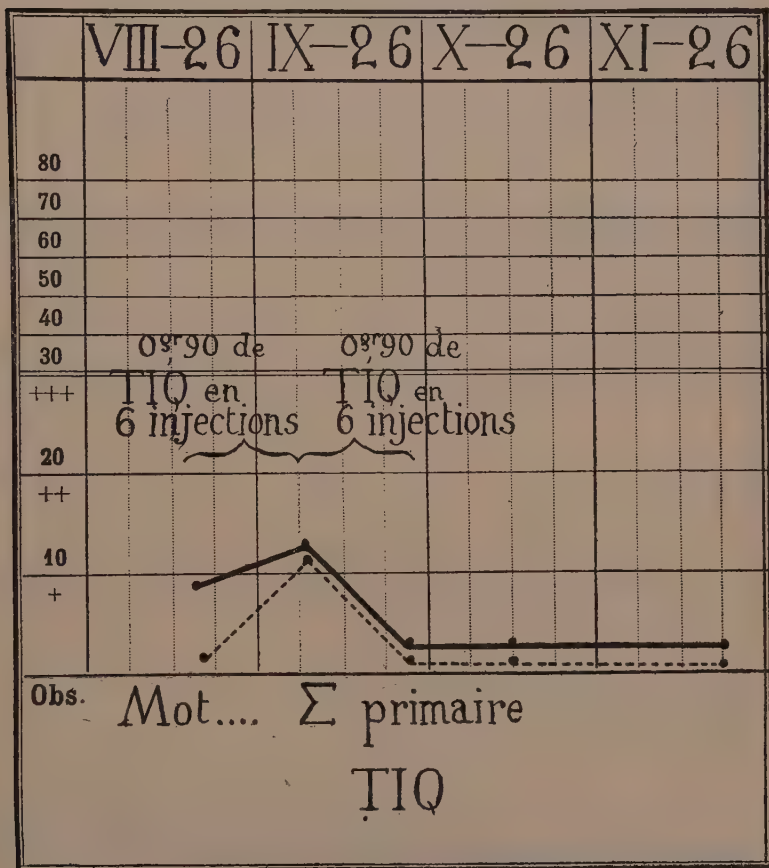
COURBE 3.

sont nombreuses. Si l'on prolonge la série d'injections, les inconvénients s'accroissent et nécessitent l'interruption du traitement. L'emploi simultané du tellure et du bismuth, ou de l'arsenic, ne donne guère de meilleurs résultats thérapeutiques et laisse subsister les inconvénients du tellure.

Il est à désirer que l'on parvienne à remédier à ces inconvénients qui ont apporté une gêne considérable à l'étude du pouvoir antisiphilitique du tellure, et qui ne lui permettraient pas, dans l'état actuel, de prendre place dans le traitement courant de la syphilis humaine.

OBSERVATIONS.

OBSERVATION II. — Au..., vingt-sept ans. Chancre syphilitique volumineux du sillon préputial. Adénopathie inguinale gauche. Tréponèmes +++, Wassermann +++++, Flocculation = 22.



COURBE 4.

Traitement : Biiodure de tellure, 1 cent. cube (0 gr. 10) les 25, 27 avril ; 1 cent. cube les 17, 23 avril (0 gr. 35 de TI^a au total).

Disparition des tréponèmes le 28 avril.

Cicatrisation complète du chancre le 5 mai. Wassermann +++++ les 7 et le 14 mai ; très faiblement positif le 16 juin. Flocculation = 5 le 14 mai ; 1 le 7 juin ; 2 le 16 juin.

En dépit de nos recommandations, le malade ne revient que le 20 février dernier. Il n'a subi pendant ce temps aucun traitement. Il n'a eu et ne présente aucun accident spécifique. Mais l'examen du sang révèle un Wassermann franchement positif (courbe 2).

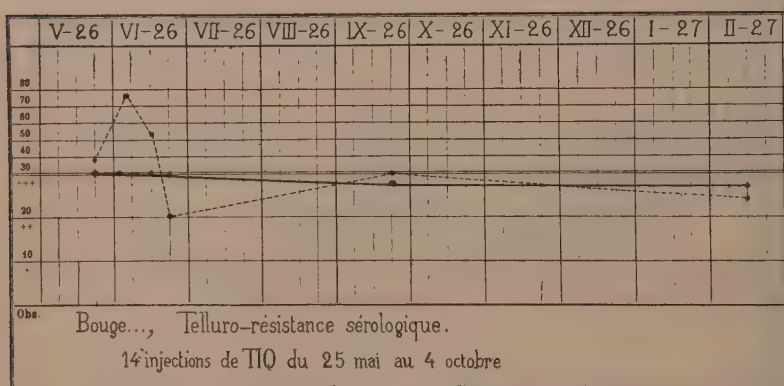
OBSERVATION III. — *Mar...* (André), 30 mai 1926. Gros chancre sous-préputial datant de trois semaines. Adénopathie inguinale bilatérale. Tréponèmes +++ . Wassermann : positif. Flocculation = 15.

Traitement : du 31 mai au 21 juin, sept injections de 1 cent. cube de T. I. Q. (iodo-tellurate de quinine); au total 0 gr. 70 d'iodo-tellurate.

Disparition des tréponèmes le 2 juin, après la première injection; guérison rapide du chancre.

Wassermann faiblement positif et flocculation 5, le 18 juin; complètement négatif et flocculation 1, le 28 juillet.

Bon état général, malgré un amaigrissement notable (5 kilogrammes);



COURBE 5.

appétit conservé. Blondissement des cheveux vers la nuque et les tempes. Odeur alliée de l'haleine, encore perceptible en août.

30 octobre 1926 : Aucun traitement depuis quatre mois. Aucun accident spécifique, mais Wasserman positif et flocculation 46 (courbe 3).

OBSERVATION IV. — *Mot...*, 31 mai, 20 août 1926. Chancre syphilitique sus-pubien et chancre syphilitique de la commissure gauche des lèvres datant de quinze jours. Adénopathies inguinales bilatérales et sous-angulo-maxillaire. Tréponèmes +++ . Wassermann : légèrement positif. Flocculation = 1.

Traitement : Six injections de T. I. Q. (iodo-tellurate de quinine) du 23 août au 3 septembre, et six autres injections semblables du 11 au 22 septembre (au total 1 gr. 80 d'iodo-tellurate).

Résultats : Tréponèmes 0, le 25 août, deux jours après la première injection.

Le 29 août, le chancre de la commissure labiale est complètement cicatrisé.

Le 6 septembre, cicatrisation complète du grand chancre sus-pubien.

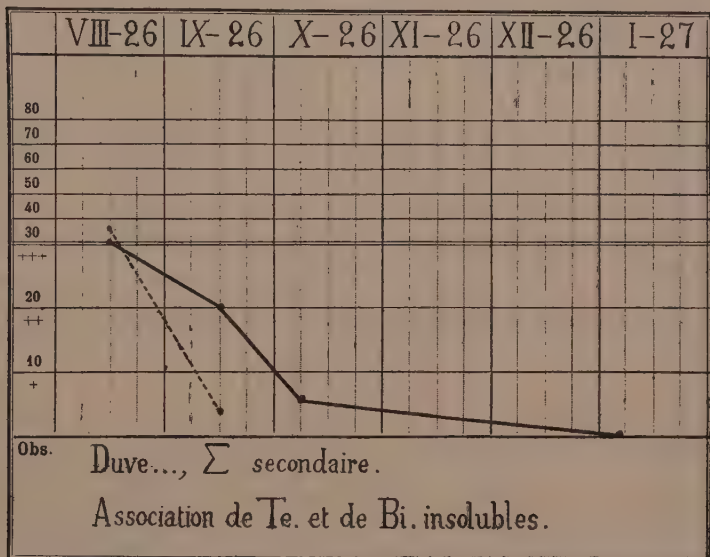
Wassermann : légèrement positif et floculation = 11.

Le 7 septembre : Wassermann négatif et floculation 1, le 24 septembre, le 17 octobre, le 21 novembre (courbe 4).

OBSERVATION V. — *Boug.*, vingt et un ans (Résistance sérologique).

20 mai : Roséole, adénopathie inguinale, pas de plaques muqueuses, céphalée violente. Tréponèmes ++ (au niveau des macules). Wassermann franchement positif. Floculation 39.

Traitement : Du 20 mai au 14 juin, huit injections de T. I. Q. de 1 cent. cube, puis deux autres, également de 1 cent. cube le 29 juin et le 2 juillet.



COURBE 6.

Résultats : Disparition rapide de la roséole.

Wassermann positif et floculation 67 le 4 juin.

Wassermann positif et floculation 52 le 14 juin.

Wassermann positif et floculation 20 le 25 juin.

25 septembre. Rechute : roséole de retour, syphilides squameuses du scrotum, céphalée (courbe 5).

Wassermann positif et floculation 30.

Traitement : Quatre injections de 2 cent. cubes de T. I. Q. du 25 septembre au 4 octobre, puis continuation par le bismuth.

Tous les accidents disparaissent rapidement après la deuxième injection de T. I. Q.

OBSERVATION VI. — M^{me} Dau... (*Traitement mixte*; Te + Trépol).

15 août : Chancres indurés en juin. Roséole. Wassermann positif. Floculation = 35.

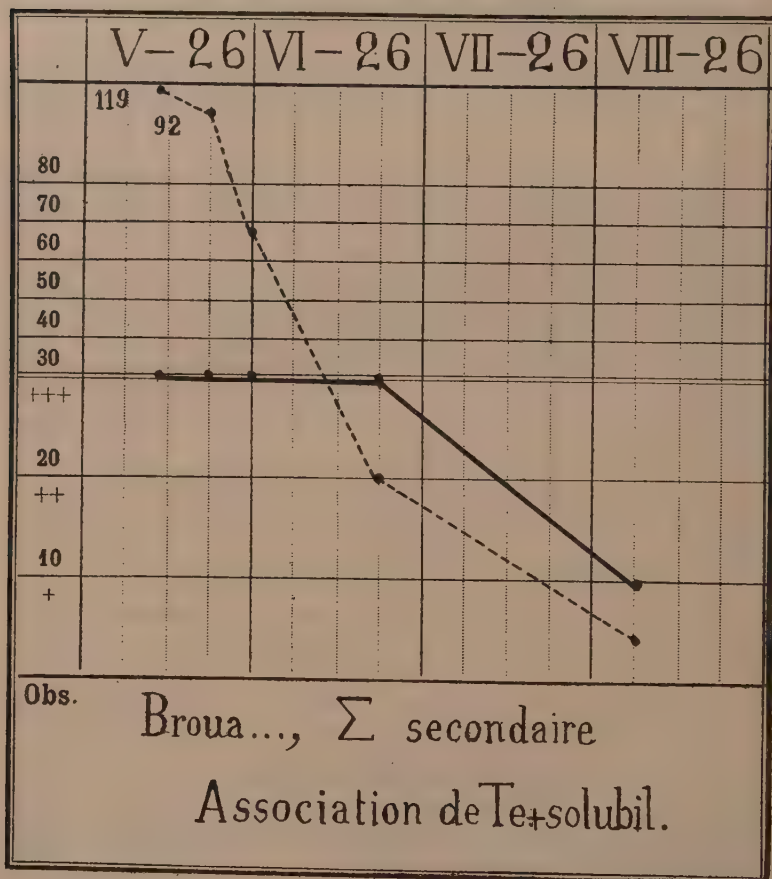
Traitement : Du 19 août au 14 septembre, sept injections de 1 c. c. 5 de T. I. Q., et trois injections de 2 cent. cubes de Trépol.

Résultats : La roséole est complètement effacée le 10 septembre ; 14 septembre : Wassermann presque négatif et floculation = 3.

5 octobre : Wassermann négatif (courbe 6).

OBSERVATION VII. — M^{me} Brou..., vingt ans (Traitement mixte ; Te + Solubil).

11 mai : Roséole, plaques muqueuses vulvaires hypertrophiques, adéno-



COURBE 7.

pathie bi-inguinale, céphalée. Tréponèmes +++. Wassermann positif. Floculation 119.

Traitement : Du 11 au 20 mai, quatre injections de 0 c. c. 5 de T. I. Q.

Résultats : 22 mai : la roséole a disparu, ainsi que la céphalée ; l'adénopathie s'est atténuée ; les plaques vulvaires se cicatrisent.

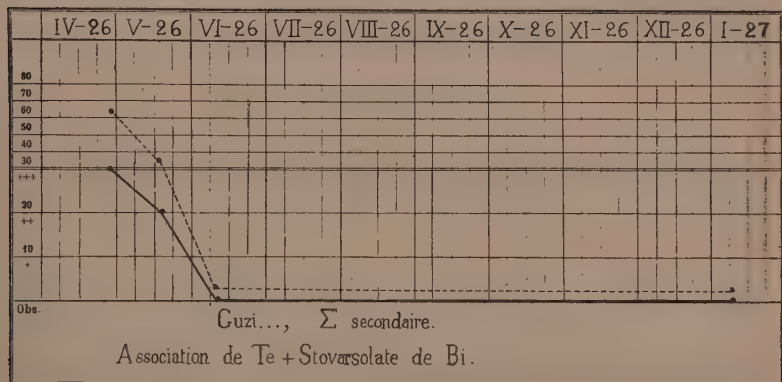
Wassermann positif. Flocculation 69. On arrête le traitement pendant quelques jours, la malade le supportant mal.

31 mai : Tréponèmes ++.

Deux injections de 0 c. c. 5 de T. I. Q. le 31 mai et le 3 juin.

La malade est soumise au traitement bismuthique (courbe 7).

OBSERVATION VIII. — Guz... (Hélène). [*Traitement mixte*; Te + Stovarsolate de Bi]. 28 avril : roséole, papules frontales (couronne de Vénus). Arrêt des



COURBE 8.

règles depuis deux mois. Tréponèmes ++ au niveau des papules. Wassermann positif. Flocculation = 63.

Traitement : Du 29 avril au 10 juin, deux injections de 0 c. c. 5 de biiodure de tellure et onze injections de 2 c. c. 5 de Stovarsolate de bismuth (suspension huileuse à 1 p. 10).

Résultats : Papules complètement aplaties le 10 mai.

10 juin : Wassermann négatif. Flocculation = 4.

La grossesse évolue normalement. Accouchement à terme le 11 décembre.

Enfant normal.

10 janvier : chez la mère et l'enfant, Wassermann négatif (courbe 8).

RECHERCHES SUR LE PNEUMOCOQUE III

(*PNEUMOCOCCUS MUCOSUS*)

ORIGINE, CARACTÈRES GÉNÉRAUX ET VIRULENCE DE 20 ÉCHANTILLONS

par M. LÉVY-BRUHL.

(Travail du laboratoire du D^r Maurice Nicolle,
Institut Pasteur.)

Sous le nom de *Streptococcus mucosus* (Howard et Perkins (1), 1901), *Streptococcus mucosus capsulatus* (Schottmuller (2), 1903), *Pneumococcus mucosus* (Park et Williams (3), 1905), un grand nombre d'auteurs ont poursuivi l'étude d'un germe bien particulier, diplocoque Gram-positif remarquable par sa disposition en chaînettes, l'abondance de sa capsule et l'aspect muqueux de ses colonies.

Seule, la dernière des trois dénominations relatée plus haut peut être considérée comme exacte, ce microbe présentant certains caractères reconnus aujourd'hui comme propres au *Pneumocoque*, en particulier la solubilité dans la bile qui paraît constituer actuellement le meilleur critérium entre cette espèce et le *Streptocoque*. L'étude des divers groupes d'agglutination du *Pneumocoque* (1913-1920) a conduit à identifier ce diplocoque muqueux avec la variété dite type III; nos recherches confirment de tous points cette donnée, et nous désignerons indifféremment ce germe sous le nom de *Pneumocoque III* ou de *Pneumococcus mucosus*.

(1) HOWARD et PERKINS, *Streptococcus mucosus* (nov. Spec.?) pathogenic for man and animal. *J. of med. Research*, 6, 1901, p. 163-174.

(2) SCHOTTMULLER, Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. *Münch. med. Woch.*, 50, n° 20, 1903, p. 849-853, 909-912.

(3) PARK et WILLIAMS, A study of pneumococci. *J. of exp. Med.*, 7, 1905, p. 403-419.

Ayant eu l'occasion d'isoler et d'étudier une vingtaine d'échantillons de cette variété microbienne, nous avons été frappé par la constance de ses caractères, tant en ce qui concerne la morphologie et les propriétés biochimiques, qu'au point de vue de sa virulence expérimentale et des réactions immunologiques. Ce sont ces données générales que nous rapportons ici, nous réservant de revenir plus en détail sur un certain nombre de points qui font l'objet des recherches en cours.

ORIGINE DE NOS ÉCHANTILLONS.

Sur les 20 germes isolés, 14 provenaient de *suppurations oto-mastoïdiennes d'allure grave* (ayant entraîné la mort dans la moitié des cas). Cette fréquence et cette gravité des infections auriculaires à *Pneumococcus mucosus*, notion classique dans certains pays étrangers (Etats-Unis, Autriche) n'avait pas, croyons-nous, attiré l'attention en France. Avec le professeur agrégé F. Lemaître (1), nous l'avons signalée, précisant en même temps certaines données anatomo-cliniques de l'affection (sujets âgés, marche insidieuse, souvent apyrétique; destruction osseuse considérable, propagation fréquente aux méninges).

Trois autres de nos souches provenaient également du Service d'otorhinologie du D^r Lemaître : 1 cas d'angine grave, 1 cas de rhinite avec destruction osseuse étendue, 1 otite bénigne.

Deux échantillons avaient été isolés de *crachats peumoniques* (infection grave, mortelle dans un des cas), provenant de sujets âgés, hospitalisés à l'hospice La Rochefoucauld dans le service de notre ami, le D^r Baudouin. On sait que le Pneumocoque III, dont la constatation entraîne là aussi un pronostic réservé, figure dans les statistiques établies pour les pneumonies par un certain nombre d'auteurs dans une proportion variable, avoisinant en moyenne 10 p. 100 des pneumocoques identifiés. Il est vraisemblable que ce pourcentage serait sensiblement

(1) LEMAÎTRE et LÉVY-BRUHL, Gravité des suppurations auriculaires à *Pneumococcus mucosus*. *Archives internationales de Laryngologie*, 31^e année, 1925, p. 562-563.

plus élevé si l'on envisageait spécialement les pneumococcies des vieillards.

Une dernière souche, due à l'obligeance du D^r Chaillous, nous a été fournie par un cas de *panophtalmie*. Le rôle joué par le *Pneumococcus mucosus* dans les affections graves de l'œil avait déjà été souligné par Axenfeld (1), en 1912. Il est vraisemblablement comparable à celui que joue ce microbe en otorhinologie, et lié sans doute également à la présence du germe dans le rhino-pharynx des sujets.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES.

Dans le pus (ou le liquide céphalo rachidien, en cas de propagation méningée), les divers échantillons se présentaient



FIG. 1. — Pus de mastoïdite; thionine phéniquée (grossissement : 1800).

avec un aspect identique : diplocoques à éléments arrondis, plus rarement allongés, parfois nettement en « fer de lance », les uns isolés, les autres disposés en chaînettes qui peuvent

(1) AXENFELD, Pneumokokkenconjunctivitis, in Kolle und Wassermann. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 2^e édition, 6, 1913, p. 572-586.

atteindre un développement assez considérable (jusqu'à 10, 15, 20 diplocoques), mais qui sont beaucoup moins flexueuses que les chaînettes streptococciques et restent toujours nettement divisées par 2. Les grains sont remarquablement inégaux d'un élément à l'autre et assez souvent dans un même diplocoque. Cette inégalité des éléments, jointe à la coexistence fréquente de formes rondes et de formes allongées, donne un aspect polymorphe assez caractéristique.

Ce microbe est immobile. Il garde le Gram; cette méthode de coloration permet déjà de constater l'existence d'une épaisse capsule, mise encore mieux en évidence par la thionine phéniquée, après fixation du frottis à l'alcool-éther. La capsule entoure d'une gaine volumineuse les diplocoques et les chaînettes autour desquelles elle se prolonge sans interruption (fig. 4).

Dans les cultures en milieux liquides et solides, on retrouve le même aspect, diplocoques et chaînettes, ces dernières ayant tendance à être plus allongées et moins rigides que dans les humeurs. La capsule peut y être assez facilement mise en évidence, même en milieu non albumineux, en particulier par une technique à l'encre de Chine (Lévy-Bruhl et Borin [1]).

CULTURES EN MILIEUX LIQUIDES.

En bouillon Martin non glucosé, le développement est nul, ou très maigre; le même milieu, glucosé à 2 p. 1.000, donne en vingt-quatre heures une culture assez abondante.

Mais le milieu qui paraît le plus favorable est celui qui est utilisé sous le nom de bouillon T (peptone Chapoteaut, 40 gr.; glucose, 2 gr.; NaCl, 5 gr., pour 1 litre d'eau) : pH optimum, 7,8. Déjà, au bout de six heures à 37°, on constate un développement assez abondant, troublant le bouillon d'une façon uniforme. Après vingt-quatre heures, on a une culture riche, homogène, présentant des ondes moirées avec, parfois, au fond du tube, un léger dépôt qui s'émulsionne facilement et

(1) LÉVY-BRUHL et P. BORIN, Mise en évidence des capsules du Pneumocoque III (*Pneumococcus mucosus*), en milieux liquides non albumineux. *C. R. Soc. Biol.*, 92, 1925, p. 1343-1344.

complètement par agitation, le *pH* ayant passé de 7,8 à 6,4-6,2.

A 42°, tous nos échantillons donnaient une culture presque aussi abondante et aussi rapide qu'à 37°. A 24°, le développement est plus lent (deux à trois jours).

La centrifugation de ces cultures demande assez souvent à être prolongée pour obtenir le dépôt des corps microbiens dans le fond du tube. Ce dépôt présente alors un aspect gras, muqueux, correspondant à l'abondance de la substance gommeuse qui forme la capsule.

CULTURES SUR MILIEUX SOLIDES.

Sur gélose T (milieu T gélosé à 20 p. 1.000), on obtient en vingt-quatre heures un développement abondant de colonies transparentes, arrondies ou plus souvent ovalaires, des dimensions d'une tête d'épingle pouvant atteindre ou dépasser 4-5 millimètres. Elles sont assez souvent confluentes en une trainée visqueuse. Les bords en sont réguliers, doucement arrondis, non découpés (fig. 2). Elles sont uniformément saillantes, sans ombilication en leur centre et présentent un aspect humide et muqueux bien particulier. De même leur consistance est glaireuse et l'anse de platine, portée à leur contact, entraîne des filaments comme lorsqu'on prélève une colonie de pneumo-bacille.

Au bout de quarante-huit heures à 37°, les colonies ont perdu leur aspect caractéristique et pris une teinte jaunâtre.

Sur gélose Martin, on obtient une culture d'aspect analogue mais le développement en est moins riche et les colonies ont des dimensions plus réduites.

FIG. 2. — Colonies sur gélose T, vingt-quatre heures à 37°.

Caractères biochimiques.

NUTRITION AZOTÉE.

L'aliment azoté figurant dans le milieu T est constitué par de la peptone de viande (peptone Chapoteaut). Nous avons, dans une série d'expériences, essayé de lui substituer d'une part des peptones d'une autre origine (gélatine, soie, caséine, blanc d'œuf), d'autre part des substances azotées plus simples (acides aminés, sels ammoniacaux).

Ces recherches nous ont montré que la peptone de viande peut être remplacée par de la peptone de blanc d'œuf qui permet un développement au moins aussi abondant du microbe. Par contre avec la peptone de soie, la peptone de caséine et la peptone de gélatine (même après addition à cette dernière de cystine et de tryptophane), la culture est extrêmement maigre et ne dépasse pas le troisième repiquage.

Ce n'est pas seulement la nature de l'albumine qui intervient, mais également son stade de dégradation. Déjà, dans une série d'expériences effectuées en 1917, Salimbeni (1) avait observé que la panse de porc, additionnée à la viande suivant la technique de Louis Martin, ne produit un milieu favorable au pneumocoque que si on laisse la digestion se poursuivre pendant sept à huit heures à 50° en milieu acide. Si on la prolonge trop longtemps, le liquide redevient impropre au développement de ce genre.

Ce dernier fait, en démontrant la nécessité d'aliments azotés complexes (albumoses, peptones, polypeptides) faisait apparaître comme très improbable la culture de pneumocoques sur milieux chimiquement définis, à base d'acides aminés ou sels ammoniacaux. En effet, les recherches que nous avons effectuées dans ce sens avec notre ami regretté Albert Frouin ne nous ont pas donné de résultats positifs. Ayant utilisé des séries diverses de milieux synthétiques (mélanges d'acides mono et diaminés,

(1) SALIMBENI relaté dans Cotoni, Truche et Raphaël. *Pneumocoques et affections pneumococciques*, Paris, 1922, p. 97.

asparagine, succinate et lactate d'ammoniaque, etc.), nous n'avons obtenu que des développements microbiens très maigres, s'arrêtant au deuxième ou troisième repiquage. C'est là un fait qui paraît commun à toutes les variétés de pneumocoque, ainsi qu'à des germes voisins, tels que le streptocoque.

D'autre part, le processus de destruction osseuse, si caractéristique des lésions déterminées chez l'homme par ce microbe (nécrose étendue, non gangreneuse, du rocher), aurait pu faire supposer que ce germe, comme certains streptocoques et à l'inverse des autres pneumocoques, liquéfiait la gélatine. Mais tel n'est pas le cas; nous n'avons pu produire de liquéfaction appréciable ni en cultivant le microbe en gélatine T (même au bout de quinze ou vingt jours à 24°), ni en ajoutant à de la gélatine un filtrat de culture et en laissant en contact à l'étuve. Il semble donc que la nécrose osseuse ne soit pas due à un ferment soluble gélatinolytique, mais sans doute plus vraisemblablement à la substance adhérente, protéolytique dont Avery et Cullen (1) ont pu mettre en évidence l'action *in vitro* dans leurs recherches sur les enzymes du pneumocoque.

NUTRITION CARBONÉE. UTILISATION DES GLUCIDES.

Dans le bouillon T (glucosé à 2/1.000) ensemencé avec le Pneumocoque III, le pH passe de 7,8 à 6,6 en vingt-quatre heures, et à 5,4 en quarante-huit heures. Cette acidification est due à la production d'acides organiques à partir du glucose, sans qu'on observe de dégagement gazeux appréciable de CO₂. Nous avons recherché quelles étaient les substances hydrocarbonées que l'on peut substituer au glucose dans le milieu sans nuire au développement microbien.

Les pentoses (arabinose, xylose) et les polysaccharides (glycérine, mannite) se sont montrés impropres à assurer ce développement. Par contre, les hexoses et les disaccharides peuvent jouer dans le milieu nutritif un rôle équivalent à celui du glucose, avec acidification analogue, comme le démontre ce tableau :

(1) AVERY et CULLEN, Studies on the enzymes of *Pneumococcus*, I Proteolytic enzymes. *The Journ. of exp. Medicine*, 32, 1920, p. 547-569.

	pH initial	AU BOUT DE 24 heures	AU BOUT DE 24 heures
Glucose 2/1.000	7,8	6,6	5,4
Galactose 2/1.000	7,8	6,2	5,2
Lévylose 2/1.000	7,8	6,6	5,4
Saccharose 2/1.000	7,8	6,2	5,4
Lactose 2/1.000	7,8	6,0	5,4
Maltose 2/1.000	7,8	6,0	5,4

Dans ces différents milieux, l'abondance de la culture est sensiblement la même. L'aspect morphologique des éléments microbiens ne paraît pas modifié par la substitution d'un autre hydrate de carbone au glucose; en particulier la capsule présente le même développement et la même apparence, et sans doute aussi la même composition chimique. Celle-ci, d'après les importants travaux récents de l'Institut Rockefeller (1), serait tout à fait spécifique du pneumocoque, type III, bien différente de celle des pneumocoques I et II. Entre autres caractères distinctifs, elle serait fortement lévogyre, alors que les polysaccharides des deux autres groupes sont dextrogyres.

Si l'on augmente dans le milieu la proportion de glucose, la portant à 5, 10, 20, 30/1.000, on constate un accroissement progressif dans la richesse de la culture, en même temps qu'une acidification plus intense et plus rapide (pH passait à 5,4 en vingt-quatre heures). Au point de vue pratique, on peut en conclure que ces fortes proportions de glucose sont avantageuses pour l'obtention rapide d'une culture riche, mais aussi qu'il faut surveiller de près les variations de la réaction du milieu. En effet, un certain degré d'acidité constitue un obstacle au développement ultérieur du germe [limiting H-ion concentration des auteurs américains, Lord et Nye (2)]. Ceci est dû à la production des phénomènes d'autolyse que cette variété microbienne présente à un degré particulièrement marqué.

(1) HEIDELBERGER et AVERY, The soluble specific substance of pneumococcus. *The Journ. of exp. Medicine*, 38, 1923, p. 73-93; 40, 1924, p. 301-340. — HEIDELBERGER, GOEBEL et AVERY, The soluble specific substance of *Pneumococcus* III, 42, 1925, p. 725-745.

(2) LORD et NYE, The relations of the pneumococcus to hydrogen ion concentration, acid-death point and dissolution of the organism. *Journ. of exp. Med.*, 30, 1919, p. 389-399.

AUTOLYSE.

On sait que d'une façon générale le pneumocoque est un germe très autolysable; ceci s'applique en particulier, d'après ce que nous avons observé, au *pneumococcus mucosus*. Une culture en milieu T maintenue deux ou trois jours à 37° perd ses ondes et apparaît comme plus ou moins dissoute; sa virulence a sensiblement baissé; examinés au microscope, ses éléments ont des contours moins nets et ont, en totalité ou en partie, perdu le Gram. De même, un culot de centrifugation est nettement liquéfié par le maintien à 37° pendant un à deux jours à la température du laboratoire au contraire; ces phénomènes d'autolyse apparaissent beaucoup plus lentement.

Cette autolyse ne paraît pas transmissible en série.

SOLUBILITÉ DANS LA BILE.

Ce caractère peut être considéré actuellement comme le meilleur critérium pour affirmer la nature pneumococcique d'un diplocoque Gram-positif. En outre, la rapidité et l'intensité de la lyse microbienne peuvent fournir une indication approximative pour la virulence du germe.

Cette épreuve, pratiquée suivant la technique habituelle (III gouttes d'une solution à 5/100 de taurocholate de soude pour 1 cent. cube d'une culture de seize à vingt heures en bouillon T), s'est montrée pour nos 20 échantillons très nettement positive. Éclaircissement complet ou presque complet de la culture en trois à cinq minutes à la température du laboratoire.

Les cultures plus âgées sont moins nettement solubles, mais ceci est dû, au moins en partie, à la réaction trop acide du milieu. En effet, l'addition d'un peu de soude diluée permet souvent de mettre de nouveau en évidence la solubilité des germes par les sels biliaires.

ACTION SUR LES HÉMATIES « IN VITRO ».

Nous avons utilisé la technique établie par M. Nicolle et relatée par Cotoni, Truche et Raphael dans leur monographie sur le Pneumocoque (1).

La culture de vingt heures est ajoutée à une émulsion à 5 p. 100 d'hématies de mouton aux doses de 1/2 cent. cube, 1/4 de cent. cube, 1/10 de cent. cube, 1/20 de cent. cube pour 1 cent. cube d'émulsion. On abandonne les tubes deux heures à 37° et on lit le résultat.

Des données consignées dans le tableau ci-joint, il résulte que tous nos échantillons se sont montrés hémolytiques, mais assez faiblement, puisqu'il faut en moyenne de 1/10 à 1/2 cent. cube de culture pour produire l'hémolyse dans les conditions définies plus haut.

ÉCHANTILLONS	ORIGINE	HÉMOLYSE	MÉTHOMOSLOBINE	SÉRUM III		DOSES MORTELLES		
				Agglut.	Precip.	Souris	Lapins	Cobayes
Riv...	Mastoidite grave.	1/4	1/4	1/20	1/20	10 - 4	1	1
Gaill...	Mastoidite mortelle.	1/2	1/4	1/20	1/20	10 - 5	Ne tue pas.	10 - 1
Bl....	Mastoidite mortelle.	1/4	1/10	1/100	1/20	10 - 6	1	1/2
Duc....	Mastoidite grave.	1/2	1/4	1/20	1/20	10 - 5	Ne tue pas	1/2
Gasn...	Mastoidite grave.	1/4	1/10	1/50	1/20	10 - 4	Id.	1/2
Rodr...	Mastoidite mortelle.	1/2	1/4	1/50	1/20	10 - 2	Id.	1
Pol....	Mastoidite grave.	1/2	1/4	1/20	1/20	10 - 4	Id.	1
Ob....	Mastoidite grave.	1/4	1/4	1/50	1/20	10 - 3	Id.	10 - 1
Bout...	Mastoidite mortelle.	1/4	1/10	1/20	1/10	10 - 3	Id.	1
Deg....	Mastoidite grave.	1/4	1/4	1/20	1/10	10 - 3	1	10 - 2
Pic....	Mastoidite mortelle.	1/4	1/4	1/50	1/10	10 - 3	Ne tue pas.	1
Cat....	Mastoidite mortelle.	1/4	1/10	1/30	1/20	10 - 2	Id.	1
Vass...	Mastoidite mortelle.	1/4	1/4	1/20	1/20	10 - 3	1	10 - 2
Del....	Sinusite grave.	1/4	1/4	1/50	1/20	10 - 3	Ne tue pas.	10 - 2
Pel....	Otite bénigne.	1/2	1/4	1/20	1/10	10 - 2	Id.	10 - 1
Lab....	Angine grave.	1/4	1/10	1/20	1/20	10 - 4	Id.	1
Mull....	Rhinite.	1/2	1/4	1/30	1/20	10 - 3	Id.	1
Ag....	Panophtalmie.	1/4	1/4	1/50	1/20	10 - 2	Id.	1/2
Baub...	Pneumonie.	1/4	1/10	1/20	1/20	10 - 2	Id.	1/2
Dan....	Pneumonie.	1/10	1/10	1/50	1/10	10 - 2	Id.	1/2

Une quantité moindre (1/4 ou 1/10) suffit à opérer la trans-

(1) COTONI, TRUCHE et RAPHAEL. *Opus citatum*, p. 22.

formation de l'hémoglobine en méthémoglobine, réaction assez caractéristique du pneumocoque, bien que certains streptocoques la produisent également.

La substance active est thermolabile (comme celle du streptocoque). En effet, nous avons pu constater que le chauffage de l'émulsion microbienne à 60° pendant trente minutes supprime à la fois l'action hémolysante et l'action méthémoglobinisante.

VIRULENCE EXPÉRIMENTALE.

Le tableau ci-dessus indique les doses mortelles comparées pour la souris, le lapin et le cobaye (voie sous-cutanée). La sensibilité de ce dernier animal à l'infection par le *pneumococcus mucosus* y apparaît nettement.

En rapportant les résultats de l'étude de nos 6 premiers échantillons (1), nous avons déjà signalé ce fait qui est bien spécial à cette variété de pneumocoque. D'une façon générale, en effet, le cobaye se montre réfractaire aux pneumocoques des autres groupes, même virulents pour la souris et le lapin. C'est ainsi que sur 41 échantillons de toutes variétés, isolés et étudiés au laboratoire de M. Nicolle de 1918 à 1920, 34 tuaient la souris, 9 le lapin et 3 seulement (soit 8 p. 100) le cobaye. Si l'on envisage au contraire notre statistique relative aux seuls pneumocoques III, on voit que tous nos échantillons tuaient le cobaye (de 350 à 450 grammes) à des doses de 10^{-3} à 1 cent. cube d'une culture de vingt-quatre heures, d'abondance moyenne, en milieu T.

Les raisons de cette virulence spéciale n'apparaissent pas encore clairement. Il est possible que la sécrétion gommeuse qui forme la capsule (particulièrement abondante) joue un rôle appréciable, directement ou indirectement. D'autre part, des expériences de phagocytose *in vitro*, poursuivies au laboratoire de M. Nicolle par M^{lle} L. Seguin (2), ont démontré que ces germes, introduits dans le péritoine de cobayes chez qui on

(1) LÉVY-BRUHL, Virulence marquée pour le cobaye de quelques échantillons du Pneumocoque III (*Pn. mucosus*) peu virulents pour le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 91, 1924, p. 1446.

(2) LAURE SÉGUIN, Recherches sur la phagocytose *in vitro*. Thèse de la Faculté de Pharmacie de Paris, 1926.

avait produit artificiellement un afflux leucocytaire péritonéal, se montraient tout à fait réfractaires à la phagocytose, alors que des pneumocoques de moindre virulence se trouvent nettement phagocytés dans les mêmes conditions expérimentales. Il y a là sans doute un facteur dont le rôle n'est pas négligeable.

Les *lésions* déterminées chez le lapin et la souris ne présentent rien de bien spécial (septicémie, congestion des viscères, hypertrophie de la rate). Par contre, chez le cobaye, elles offrent une localisation et un aspect assez particuliers. La plus constante (9 fois sur 10) est une *péritonite* étendue à toute la cavité abdominale avec production d'un épanchement visqueux souvent abondant, et de fausses membranes, épaisses, prédominant à la surface des viscères (foie et rate, en particulier). Les autres séreuses peuvent être également atteintes, en particulier le péricarde.

L'appareil respiratoire présente aussi des lésions à peu près constantes, étendues aux deux poumons sous forme de noyaux broncho-pneumoniques, ou au contraire localisées, parfois nettement limitées à un lobe pulmonaire.

En outre de ces inoculations sous-cutanées, nous avons pratiqué chez le cobaye des inoculations par voie nasale, nous rapprochant ainsi davantage des conditions rencontrées en pathologie humaine. Quand l'infection se produit (7 fois sur 10), on observe un amaigrissement progressif avec abattement de l'animal, qui succombe ordinairement au bout de huit à dix jours. Les lésions trouvées à l'autopsie sont analogues à celles produites par l'inoculation sous-cutanée avec prédominance plus marquée au niveau de l'appareil respiratoire (broncho-pneumonie disséminée, pneumonie lobaire, pleurésie purulente); la péritonite s'observe dans environ 50 p. 100 des cas avec les caractères décrits plus haut.

C'est en somme une sorte de reproduction expérimentale de la « maladie du nez », affection pneumococcique spontanée du cobaye, étudiée particulièrement par M. Nicolle (1) et par Grenier (2).

(1) M. NICOLLE, Etude sur la morve expérimentale du cobaye. Ces *Annales*, 20, 1906, p. 805-810.

(2) GRENIER, Etudes sur le pneumocoque; sur quelques pneumocoques d'origine animale (virulence pour la souris, conservation de cette virulence). Ces *Annales*, 26, 1912, p. 5-7

RECHERCHE D'UNE TOXINE SOLUBLE.

Le pneumocoque est d'une façon générale un microbe très peu toxigène. Les filtrats des cultures ne produisent pas, même à fortes doses, de troubles appréciables chez les animaux sensibles à l'action pathogène des germes vivants.

Certains caractères de l'affection déterminée par le *pneumococcus mucosus* chez l'homme ou l'animal rendaient assez vraisemblable l'hypothèse que cette variété faisait exception à cet égard et sécrétait une toxine soluble.

Pour essayer de mettre celle-ci en évidence, nous avons expérimenté sur la souris et le cobaye par voie sous-cutanée, ainsi que sur le lapin par voie intraveineuse, mais sans réussir à tuer les animaux même avec des doses assez importantes, et sans provoquer de symptômes morbides notables. Il semble donc bien que ce germe, comme les autres pneumocoques, ne sécrète pas de toxine soluble, du moins *in vitro*. Comme seuls phénomènes reproduits à l'aide de ces filtrats, nous n'avons noté que l'hémolyse des hématies de mouton et le virage de l'hémoglobine en méthémoglobine.

PROPRIÉTÉS ANTIGÈNES. IMMUNISATION.

L'injection au cheval de corps microbiens, traités par l'alcool-éther suivant la technique de M. Nicolle, détermine rapidement l'apparition dans le sérum de propriétés agglutinantes et précipitantes nettement spécifiques du type III. Tous nos échantillons donnent, éprouvés avec un tel sérum, des réactions positives.

TECHNIQUE : *Agglutination* macroscopique rapide, procédé de M. Nicolle : 1 cent. cube d'émulsion microbienne (culture de vingt heures en milieu T, culot de centrifugation réémulsionné en eau physiologique), mis en contact avec des quantités croissantes de sérum; succussion pendant dix minutes; lectures des résultats.

Précipitation : A 1 cent. cube de liquide clair obtenu par centrifugation d'une culture de vingt-quatre heures sont ajou-

tées dans une série de tubes des doses croissantes de sérum et le résultat est noté après séjour à l'étuve à 37° pendant trente minutes.

Ces réactions d'agglutination et de précipitation se sont montrées tout à fait négatives avec les sérums pneumococques I et II, de même qu'avec le sérum équin normal.

Mais s'il est facile d'obtenir des sérums agglutinants et précipitants, la mise en évidence du pouvoir protecteur contre l'infection expérimentale a jusqu'à présent échoué avec les sérums préparés au moyen de nos échantillons pris comme antigènes.

On sait que l'immunisation contre le Pneumocoque III est particulièrement difficile à réaliser, quel que soit le procédé de préparation et d'administration de l'antigène. Pour Singer et Adler (1), les processus d'immunité humorale (anticorps) feraient, en effet, complètement défaut; mais on observerait une immunisation d'un caractère spécial due à une réaction du tissu réticulo-endothélial. Cette opinion a été combattue tout récemment par Tudoranu (2) pour qui l'immunité dans le cas du Pneumocoque III ne s'écarte pas de la règle habituelle et se trouve bien conditionnée par des phénomènes de nature humorale. Mais on est frappé à la lecture de son travail par le faible degré de l'immunité obtenue, puisqu'il faut injecter au lapin 5 cent. cubes de sérum immunisant pour protéger contre une seule dose mortelle de culture.

Il est cependant possible de préparer, tout au moins chez le cheval, des sérums ayant un pouvoir protecteur nettement marqué. C'est ainsi qu'avec certains pneumocoques III *virulents pour le lapin*, on obtenait assez couramment au laboratoire de M. Nicolle en 1922-1923 des sérums protégeant la souris contre 100 et 1.000 doses mortelles de la souche antigène. Eprouvés vis-à-vis des pneumocoques I et II, ces sérums se montraient dépourvus de tout pouvoir agglutinant ou précipitant, mais doués parfois de propriétés préventives nettes.

(1) SINGER et ADLER, Zur Frage der Gewebssimmunität. Die Immunität gegen Pneumococcus, typus III. *Zeit. f. Imm.*, 41, 1924, p. 71.

(2) TUDORANU, Le mécanisme de l'immunité contre le pneumocoque, type III. *Ces Annales*, 40, 1923, p. 606-613.

Conclusions.

L'étude d'une vingtaine d'échantillons de pneumocoques du type III nous a montré la constance d'un ensemble de caractères que l'on peut résumer ainsi :

Au point de vue *morphologique* : aspect de diplocoques à éléments plus souvent arrondis qu'allongés, juxtaposés en chaînettes et entourés d'une épaisse capsule facile à mettre en évidence *in vivo* et dans les cultures.

Au point de vue *biochimique* : développement abondant dans les milieux contenant comme aliments azotés des « peptones » de viande ou de blanc d'œuf, comme glucides des hexoses ou des disaccharides; acidification rapide de ce milieu (le pH passant de 7,8 à 6,4 en vingt-quatre heures et à 5,4 en quarante-huit heures, à 37°), accompagnée d'autolyse microbienne progressive.

Solubilité rapide et complète par la bile et les sels biliaires. Action hémolysante et méthémoglobinisante *in viro*. Au point de vue de l'*action pathogène expérimentale*, virulence toute spéciale pour le cobaye (réfractaire à l'infection par le pneumocoque, en général); l'injection sous-cutanée à la dose de 1 cent. cube à 10^{-2} amenant la mort en quelques jours avec production de péritonite généralisée. Virulence moyenne pour la souris, très faible ou nulle pour le lapin.

Au point de vue des *caractères antigènes* : production assez facile et rapide, chez le cheval, des propriétés agglutinantes et précipitantes; pouvoir protecteur plus difficile à obtenir, exigeant, semble-t-il, l'emploi comme antigène d'échantillons exceptionnellement virulents.

ÉTUDE SUR LA MORPHOLOGIE DU VIRUS PÉRIPNEUMONIQUE

par J. ORSKOV.

(Institut sérothérapique de l'Etat danois.)

Ces recherches morphologiques ont été entreprises en raison de ce que l'attention vient d'être de nouveau attirée par les travaux de Gye et Barnard sur le virus péripneumonique que Barnard estime très semblable morphologiquement au virus du sarcome.

Le virus de la péripneumonie avait excité un vif intérêt lorsque Nocard et Roux démontrèrent qu'il s'agissait d'un virus invisible par les procédés de recherche ordinaires et qu'en outre il était filtrable à travers les bougies de porcelaine poreuse.

Bordet, et en même temps Borrel et Dujardin-Beaumetz, Jeantet et Jouan soumièrent, en 1910, ce virus à un nouvel examen et découvrirent qu'il était assez facile de le voir à l'ultra-microscope et qu'on pouvait aussi le colorer avec des colorants divers. Ils constatèrent encore que ce virus, à l'état jeune, se composait de bâtonnets de dimensions variées et souvent de filaments ramifiés, avec forte tendance à dégénérer en grands corps irréguliers.

Comme le virus de la péripneumonie occupe, quant à ses dimensions, une place intermédiaire entre les bactéries connues et les types de virus dits « invisibles », non encore cultivables, il était naturel que Gye et Barnard, pensant avoir cultivé le virus du sarcome, entreprissent une comparaison entre le virus pneumonique connu et le nouveau microbe; Barnard estima avoir constaté une grande concordance dans les images qu'il obtint à l'aide de sa technique nouvelle où les colonies étaient photographiées à la lumière ultra-violette (1).

(1) Pour plus de détails, voir l'article cité.

Il arriva à la conclusion que « the particulate form is accompanied by and is dependent for its reproduction on a larger spheroid body, which develops the particulate form which then forms the host on which the particulate form can develop further ». Cette description fait involontairement penser au mode de développement que les cellules de levures présentent d'ordinaire et ne concorde pas exactement avec les descriptions antérieures.

Je signalerai enfin un mémoire tout récent de Bechhold et Sierakowsky, où ces deux auteurs décrivent une technique nouvelle permettant de rendre le virus péripneumonique visible dans le champ lumineux. Leurs figures nous présentent quelques corps ronds irréguliers et ne donnent aucun renseignement sur la position botanique du virus. Il est intéressant de signaler que, dans leur opinion « im gewöhnlichen Mikroskop bei Hellfeld lässt sich kaum etwas erkennen auch nicht nach Färbung ». Cette dernière déclaration est en contradiction directe avec les conclusions des mémoires précédents.

Pour apprécier les résultats obtenus par Barnard relativement au virus péripneumonique, je décidai de procéder à une recherche d'après la méthode que nous avons employée à notre Institut pendant une série d'années, savoir l'examen microscopique direct des colonies sur des surfaces de substratum fixes, pour voir s'il ne serait pas possible d'observer le virus et d'en suivre la croissance; il s'agissait en effet d'un microbe qui formait des colonies, petites il est vrai, mais cependant visibles sur des substrats appropriés; et il me paraissait invraisemblable *a priori* que ces colonies fussent composées d'éléments invisibles.

Le « National Institute for medical Research », que je saisis l'occasion de remercier de la très aimable hospitalité que j'ai reçue de lui lors d'un voyage d'études en Angleterre, mit complaisamment à ma disposition la souche de virus péripneumonique avec laquelle Barnard avait opéré; d'autre part, j'ai reçu du « Reichsgesundheitsamt » de Berlin deux autres souches marquées n° VI et n° X. Que cette administration agréee mes plus chaleureux remerciements.

Avant d'indiquer les résultats de mon enquête, je dois donner une courte description de la technique employée. J'ai

utilisé comme milieu le sérum de cheval gélosé ou la gélose ascite; ce dernier substrat, consistant en 300 grammes d'ascite + 600 grammes de gélose-bouillon peptoné, se montra un milieu particulièrement excellent sur lequel les diverses souches se développèrent toutes, au cours de trois, quatre, cinq jours, en colonies nettement visibles à l'examen macroscopique.

On fit un ensemencement serré à la surface de la gélose-ascite dans des boîtes de Petri, à l'aide d'une anse de platine et au moyen d'une baguette de verre coudée en angle droit, on répartit la semence sur toute la surface de la gélose. Il faut que le milieu soit nettement transparent et, autant que possible, partout d'épaisseur égale.

On obtient, par ce mode d'ensemencement, des régions où les colonies sont compactes et d'autres où la croissance est plus disséminée, ce qui est important pour la recherche.

Les boîtes de Petri sont ensuite portées dans une étuve à 37° et, après un certain temps, on découpe avec un scalpel des cubes appropriés qu'on soulève de la surface et qu'on pose sur le verre d'une lame porte-objet. Pour éviter que ces tubes glissent sur la surface, si l'on est habitué à opérer avec des microscopes posés obliquement, on peut tracer au diamant un petit réseau sur le verre de la lame porte-objet avant d'y déposer le dé de gélose et celui-ci ne bougera pas. Après quoi, la lame porte-objet est mise en place sur la platine mobile du microscope, et l'on peut examiner commodément la surface de gélose à tous les grossissements. On commence par faire cet examen avec un objectif à sec (le plus faible) et, avec des grossissements de plus en plus forts, on trouve les points appropriés. D'ordinaire nous employons comme source lumineuse un « Osram Culbus » opaque de 100 bougies; mais on reconnut bien vite, en étudiant le virus péripneumonique, qu'il était impossible d'obtenir de la sorte des images satisfaisantes avec les grossissements les plus forts. C'est pourquoi je fus conduit à employer la lumière de l'arc lilliputien de Zeiss, filtrée à travers un verre bleu. Il est possible qu'en employant une lumière encore plus forte on obtienne des images encore meilleures. Le principe essentiel de l'éclairement est une forte lumière fortement tamisée.

Nous mentionnerons enfin dans ce qui suit une petite dispo-

sition auxiliaire dont nous nous sommes servi dans les recherches avec le système d'immersion dans l'huile et qui a beaucoup facilité l'examen. Nous avons travaillé avec le microscope binoculaire de Zeiss.

Le plus fort système de lentille que j'aie employé est l'immersion de Zeiss (grossissement 90) et l'oculaire 15 X. Il est nécessaire d'opérer avec ce grossissement considérable pour voir nettement les divers éléments du virus. Alors les bactéries ordinaires apparaissent comme de véritables géants. Comme exercice préparatoire à des recherches de ce genre, je recommande d'examiner des cultures âgées de quatre, cinq heures d'une bactérie quelconque : on ne tarde pas à se rendre compte des divers problèmes qui se posent aux divers grossissements. Quand on a appris à obtenir des images nettes et précises à toutes les grandeurs, on peut passer à la tâche plus difficile d'étudier le virus péripneumonique.

Les trois souches, que nous dénommerons respectivement « Angleterre », VI et X, se développèrent toutes fort bien sur la gélose-ascite. L'aspect des colonies était tout à fait homogène et correspondait parfaitement à celui qu'a décrit Dujardin-Beaumetz. La colonie, pleinement développée (âgée de quatre, cinq jours), présentait, à un faible grossissement (environ 80 fois), l'aspect caractéristique avec partie centrale plus dense et zone périphérique plus claire.

Après vingt-quatre heures, on voit à la surface de la gélose, *à un faible grossissement*, les toutes petites colonies irrégulières, très peu denses, qui font surtout penser à des colonies de micro-organismes ramifiés, par exemple à certaines streptotrichées, mais sans que je préjuge par là aucune relation botanique avec ce groupe de champignons. Les colonies plus anciennes sont plus régulièrement rondes et serrées; après trois, quatre jours elles apparaissent comme on les a décrites ci-dessus. Cette description s'applique à toutes les souches examinées qui présentent, à l'observation, même avec de forts objectifs à sec le même aspect. Si nous passons à l'examen avec les objectifs à immersion, il y a quelque différence; c'est pourquoi le plus pratique est de prendre d'abord la souche anglaise et de s'occuper ensuite des deux souches allemandes qui sont, à peu de chose près, homogènes.

La figure 1 donne l'aspect du bord d'une colonie âgée de quatre jours, de la souche « Angleterre » sur gélose-ascite, examinée avec immersion dans l'huile, après qu'on a placé un couvre-objet de verre sur la gélose. Il s'agit ici d'une des premières générations développées sur ce milieu, ce qui, comme nous le verrons, a une certaine importance pour ce qui suit. Nous voyons ici une figure bigarrée de formes diverses, dont la plupart sont très peu réfringentes. La réfraction est si faible qu'il est à recommander de procéder à l'examen dans une chambre noire; l'éclairage joue un si grand rôle que de toutes petites variations ont une importance décisive; mais il ne faut pas se tenir pour satisfait avant que l'image soit absolument précise et nette; je me suis convaincu qu'une très grande habitude n'est pas indispensable pour voir clairement les diverses particularités quand tout a été bien disposé sous l'objectif : en effet, j'ai demandé à divers collaborateurs de mon laboratoire d'examiner, de décrire et de dessiner ce qu'ils voyaient, et j'ai constaté que je n'avais pas vu autre chose, ni plus de choses qu'eux. Un fait que j'observai de bonne heure est qu'aux endroits où il y avait accidentellement un peu de liquide entre le couvre-objet et la gélose et où, par suite, les éléments des bords des colonies présentaient un mouvement moléculaire, il était beaucoup plus facile de voir clairement les éléments les plus faiblement réfringents. J'imaginai donc une petite disposition technique qui est d'un grand secours pour l'étude de ce microbe spécial (fig. 4).

Avant de poser le couvre-objet sur le dé de gélose, on dépose une petite goutte de bouillon ou d'eau salée sur ce couvre-objet et on y met un tout petit flocon d'ouate non hydrophile après quoi on pose le couvre-objet sur la gélose. Une petite couche liquide se maintient ainsi entre la gélose et le couvercle, ce qui facilite beaucoup l'observation. En particulier les colonies placées le long des fils de coton se prêtent bien à l'observation. On voit du reste sur la figure 1 toutes les formes représentées et en examinant cette préparation je pus voir comment cette curieuse variété de formes *peut* se produire dans quelques cas. La figure 2 montre une petite série de ces modifications. Nous y voyons comment un bâtonnet devient un petit corps ramifié avec de petites boules aux extrémités des branches; ou bien un

filament ressemblant presque aux streptocoques; et ces variations de forme ont lieu en très peu de minutes, phénomène tout à fait inconnu chez les bactéries ordinaires. Il est surtout facile de suivre le passage des formes en bâtonnets aux formes ramifiées, lesquelles finissent souvent par ressembler tout à fait à des grappes de raisin; par contre je n'ai jamais observé le passage de ces dernières formes à des types morphologiquement plus simples. J'ai observé ce changement de forme (et mes collaborateurs, comme il a été dit, ont aussi aisément pu l'observer) à tous les stades de développement des colonies;



FIG. 1. — Seconde génération sur agar d'ascite. Quatre jours, 37°. 1.400 x. Bordure de colonie.

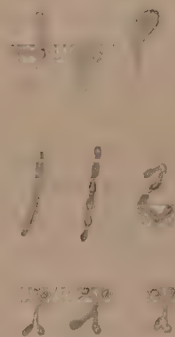


FIG. 2. — Variations morphologiques observées dans la bordure d'une colonie (correspondant à fig. 1). Durée d'observation: environ trois minutes.

cela ne veut pas dire qu'il soit possible de le voir dans chaque colonie et en tout temps. Du moins, autant que j'ai pu m'en rendre compte, tel n'est pas le cas. Il se peut en effet qu'un certain nombre de ramifications se produisent avec la même lenteur que nous observons chez les bactéries ramifiées; mais plusieurs d'entre elles apparaissent comme on vient de les décrire. Plus les colonies étaient âgées, plus furent nombreuses les formes irrégulièrement tuméfiées qui apparurent dans cette génération précoce de la souche « Angleterre », et moins on y constata de filaments et de bâtonnets réguliers. Cependant les grandes formes se montrèrent beaucoup plus rarement et plus tardivement dans les générations suivantes cultivées sur gélose-

ascite. Si nous examinons maintenant les colonies après quelques générations sur la gélose-ascite et si, procédant systématiquement, nous découpons des morceaux convenables du milieu, après par exemple seize, quarante-huit et soixante-douze heures, de telle sorte que, pour l'étude des colonies très jeunes, nous choisissons les partiesensemencées de la façon la plus compacte, nous voyons sur la surface de nombreux corps ronds et ovales qui restent apparemment inchangés, sans signes de développement commençant; mais on trouve çà et là de tout petits points quelque peu irréguliers ressemblant à des colonies, qui, examinés à l'immersion dans l'huile, se révèlent composés de filaments ramifiés, lesquels sont homogènes ou contiennent des parties fortement réfringentes, souvent en séries. Il s'agit ici des colonies les plus jeunes qui, dans les jours suivants, foisonnent en colonies de plus en plus grandes, pour devenir visibles à l'œil nu après trois-quatre jours. La figure 3 représente une colonie d' « Angleterre » âgée de vingt heures après de nombreuses générations sur gélose-ascite. Une colonie comme celle de la figure 3 apparaît, quand elle est entourée de liquide (voir la technique décrite plus haut), avec une partie centrale et une périphérie flottante de filaments rappelant un peu le flottement lent que peuvent présenter dans l'eau les pseudopodes d'un oursin. Cet aspect se maintient longtemps; mais plus âgée est la culture, plus il se produit de formes rondes et irrégulières, et finalement nous avons après six-sept jours un aspect qui ressemble à celui de la figure 4.

Tandis que les colonies jeunes sont extrêmement compactes, les colonies plus âgées deviennent de plus en plus lâches, ce qui se manifeste par le fait que des éléments s'en détachent beaucoup plus facilement: ainsi la simple addition d'une goutte de bouillon a pour effet que tout le champ visuel est envahi par des grappes de boules plus ou moins grandes et par des filaments plus ou moins longs consistant en boules de dimensions souvent un peu différentes; de sorte qu'on serait tenté de croire, en considérant l'élément isolé, que de petits globules auraient germé sur les grosses boules, ce qui n'est pas le cas, comme on peut s'en convaincre par l'observation continue. Si l'onensemence un nouveau milieu avec des cultures contenant de nombreuses

formes gonflées, on constate que ces grandes formes ne germent pas, et au bout de peu de temps on n'en trouve plus en examinant la surface. Ces formes amplifiées doivent certainement être analogues aux formes divergentes que nous trouvons dans les colonies de bactéries autolysables. C'est ce qu'indiquent leur mode de génération et leur manque d'aptitude germinative.

Il s'agit donc, en ce qui concerne « Angleterre », d'un microbe dont la forme élémentaire est un bâtonnet ou un petit corps ovale qui, quand il s'accroît, germe en un mycélium ramifié, lequel se partage (on ne peut pas voir de lignes de



FIG. 3. — Virus péripneumonique « Angleterre », h. 30, 37°, 1.400 x.



FIG. 4. — Virus péripneumonique VI, h. 18, Agar d'ascite, 1.400 x.

division comme chez les bactéries) en petites formes élémentaires. Les grandes formes irrégulières sont des formes de dégénérescence.

Si nous passons maintenant aux deux autres souches VI et X et si nous les examinons après un temps de développement plus ou moins long, nous constatons que la ressemblance avec la souche anglaise est, comme nous l'avons dit, parfaite quand nous les examinons avec des objectifs à sec; mais une différence apparaît dès que nous utilisons des grossissements plus forts.

Même après de nombreux ensemencements sur gélose-ascite, nous obtenons pour ces deux souches, même dans des cultures jeunes, par exemple de deux jours, un aspect qui ressemble tout à fait à celui que nous connaissons par les premières générations d'« Angleterre » (voir fig. 1); seulement, presque tous les éléments sont souvent des corps enflés, de sorte que toute la colonie peut ressembler à une « Mola hydatidosa ». Mais si nous suivons la croissance depuis les stades les plus

précoces, nous constatons qu'ici aussi nous avons affaire à un microbe qui construit ses colonies avec un mycélium filamenteux ramifié. La figure 4 montre une de ces colonies âgée de dix-huit heures. Seulement, les filaments sont plus courts et le flottement que nous observions chez « Angleterre » est moins prononcé; mais peut cependant l'être dans beaucoup de colonies. Déjà après une croissance de trente heures, les colonies se composent en majorité de grandes et petites boules en chaînes ou en grappes. Un fait qui mérite d'être signalé, c'est que la grandeur des boules dans les diverses colonies peut être très différente dans des conditions apparemment les mêmes. Après ensemencement sur un milieu nouveau, le sort des grandes formes est celui que nous avons constaté chez « Angleterre ». Ce sont les petites formes qui constituent les nouvelles colonies. Le polymorphisme doit certainement se comprendre ici comme dans le cas d'« Angleterre »; seulement l'autolyse est plus prononcée, et cela tient peut-être à ce que VI et X ont une croissance un peu plus faible que la souche examinée en premier lieu. Au reste, cette différence d'autolyse est un fait bien connu pour d'autres bactéries, et la variation dans l'autolyse de différentes souches de la même espèce microbienne est également un fait très connu.

Tout ce mode de développement observé dans le champ lumineux concorde parfaitement avec les expériences obtenues d'autre manière dans les recherches précédentes de *Bordet*, *Borrel*, *Dujardin-Beaumetz*, *Jeantet et Jouan*, mais concorde mal, comme on le voit, avec la façon dont *Barnard* a compris la morphologie du virus péripneumonique.

RÉSUMÉ.

Avec une technique d'observation convenable, le virus de la péripneumonie est visible dans le champ lumineux à tous les stades de son développement.

La forme élémentaire est un petit corps ovale ou un bâtonnet court qui germe en un mycélium ramifié, lequel possède une curieuse faculté de modification de formes qu'on ne retrouve pas chez les microbes généralement connus.

Le virus a tendance à s'autolyser en formant des éléments

morphologiquement très variables et qui ont perdu leur faculté de germination.

Le moment où se produit l'autolyse des diverses souches est, lui aussi, très variable.

BIBLIOGRAPHIE

- NOCARD et ROUX, Le microbe de la péripneumonie. Ces *Annales*, 1898, p. 240.
- BORDET, La morphologie du microbe de la péripneumonie des bovidés. Ces *Annales*, 1910, p. 161.
- BORREL, DUJARDIN-BEAUMETZ, JEANNET et JOUAN, Le microbe de la péripneumonie. Ces *Annales*, 1910, p. 168.
- BARNARD, The microscopical examination of filtrable viruses. *Lancet*, juillet 1925, p. 117.
- BECHHOLD et SIERAKOWSKY, Erfahrungen mit der Goldverstärkungsmethode zur Sichtbarmachung ultravisibler Gebilde. *Zeitschr. für Hygiene*, 106, 1926, p. 580.
- DUJARDIN-BEAUMETZ, Die Peripneumonie der Rinder. Kolle et Wassermann, *Handbuch d. path. Microorg.*, 8, 1913, p. 943.
- J. ORSKOV, Method for the isolation of bacteria in culture from single celle and procedure for the direct tracing of bacterial growth on a solid medium. *The Journal of Bacteriology*, 8, n° 6, novembre 1922.
- J. ORSKOV, Investigations into the morphology of the ray fungi. *Thèse*. Copenhague, 1923.
- J. ORSKOV, Ueber Bakterienreinzüchtung. *Centralblatt für Bakteriologie*, etc.. I. Orig., 92, fascicule 314, 1924.

LES VACCINATIONS ANTIRABIKES

A L'INSTITUT PASTEUR EN 1926

par JULES VIALA.

Pendant l'année 1926, 634 personnes ont subi le traitement antirabique à l'Institut Pasteur de Paris : aucune mort n'a été signalée.

La statistique s'établit donc ainsi :

Personnes traitées	634
Mort	0
Mortalité p. 100.	0

Le tableau ci-dessous indique les résultats généraux des vaccinations depuis l'origine :

ANNÉE	PERSONNES traitées	MORTS	MORTALITÉ p. 100	ANNÉE	PERSONNES traitées	MORTS	MORTALITÉ p. 100
1886	2.671	25	0,94	1907	786	3	0,38
1887	2.770	14	0,79	1908	524	1	0,19
1888	1.622	9	0,55	1909	467	1	0,21
1889	1.830	7	0,38	1910	401	0	0,00
1890	1.540	5	0,32	1911	341	1	0,29
1891	1.559	4	0,25	1912	395	0	0,00
1892	1.790	4	0,22	1913	330	0	0,00
1893	1.648	6	0,36	1914	373	0	0,00
1894	1.387	7	0,50	1915	654	1	0,15
1895	1.520	5	0,38	1916	1.388	3	0,21
1896	1.308	4	0,30	1917	1.543	4	0,26
1897	1.529	5	0,39	1918	1.803	3	0,16
1898	1.465	3	0,20	1919	1.813	3	0,16
1899	1.614	4	0,25	1920	1.126	6	0,53
1900	1.420	4	0,28	1921	998	1	0,10
1901	1.321	5	0,38	1922	754	0	0,00
1902	1.005	2	0,18	1923	727	0	0,00
1903	628	2	0,32	1924	764	1	0,14
1904	755	3	0,39	1925	782	0	0,00
1905	721	3	0,41	1926	634	0	0,00
1906	772	1	0,13	»	»	»	»

Les personnes traitées à l'Institut Pasteur sont divisées en trois catégories :

Catégorie A. — La rage de l'animal mordeur a été expérimentalement constatée par le développement de la maladie chez des animaux mordus par lui ou inoculés avec son bulbe.

Catégorie B. — La rage de l'animal mordeur a été constatée par examen vétérinaire.

Catégorie C. — L'animal mordeur est suspect de rage.

Nous donnons ci-après la répartition entre ces catégories des personnes traitées en 1926 :

ANNÉE 1926	MORSURES à la tête			MORSURES aux mains			MORSURES aux membres			TOTAUX		
	Traités	Morts	Mortalité p. 100	Traités	Morts	Mortalité p. 100	Traités	Morts	Mortalité p. 100	Traités	Morts	Mortalité p. 100
Catégorie A. .	6	0	0	32	0	0	36	0	0	74	0	0
Catégorie B. .	25	0	0	113	0	0	108	0	0	246	0	0
Catégorie C. .	6	0	0	163	0	0	143	0	0	314	0	0
	37	0	0	310	0	0	287	0	0	634	0	0

Les personnes se répartissent de la façon suivante, d'après le territoire sur lequel elles ont été mordues :

France.	627
Allemagne (armée du Rhin).	2
Belgique.	2
Portugal.	1
Russie.	1
Suisse.	1

Répartition par départements des 627 personnes traitées mordues en France.

Aisne.	5	Aube.	1
Allier.	2	Aveyron.	2
Alpes-Maritimes.	3	Calvados.	9
Ardenes.	1	Cantal.	4

Charente	1	Nièvre	3
Charente-Inférieure	2	Nord	1
Cher	10	Oise	4
Corrèze	17	Orne	3
Côte-d'Or	10	Pas-de-Calais	3
Côtes-du-Nord	7	Puy-de-Dôme	9
Creuse	3	Pyrénées (Basses-)	2
Doubs	1	Pyrénées (Hautes-)	1
Eure	4	Rhin (Haut-)	3
Eure-et-Loir	4	Rhône (Bouches-du-)	1
Finistère	13	Saône-et-Loire	1
Ille-et-Vilaine	13	Sarthe	2
Indre-et-Loire	5	Seine	281
Isère	1	Seine-et-Marne	7
Loir-et-Cher	1	Seine-et-Oise	61
Loire-Inférieure	11	Seine-Inférieure	15
Loiret	3	Sèvres (Deux-)	4
Lot	15	Somme	5
Lot-et-Garonne	1	Tarn-et-Garonne	1
Maine-et-Loire	4	Var	1
Manche	12	Vaucluse	1
Marne	4	Vendée	5
Marne (Haute-)	1	Vienne	19
Maroc	1	Vienne (Haute-)	4
Mayenne	5	Vosges	1
Morbihan	10	Yonne	1
Moselle	2		

Depuis 1914, l'Institut Pasteur a adopté la méthode de conservation en glycérine des moelles atténuées, introduite dans la pratique par A. Calmette.

On se sert de pots-bans d'une contenance de 50 cent. cubes.

Dans chacun, on verse 25 cent. cubes de glycérine à 30° B^e, neutre.

On stérilise à 120°, pendant vingt minutes.

On laisse refroidir et on introduit dans chaque pot-ban quelques fragments de moelles préalablement desséchées dans un flacon de potasse, d'après la méthode initiale de Pasteur.

Dans chaque flacon contenant la glycérine on met plusieurs fragments de moelle dont la longueur totale peut atteindre 5 centimètres.

On conserve ces flacons à la glacière aux environs de + 4°.

Pour éviter l'infection de la moelle chez les lapins paralysés et agonisants, on place ces derniers à même dans la glace.

Sitôt qu'ils sont morts, on extrait la moelle par la méthode

d'Oshida, au moyen d'un mandrin métallique nickelé stérile (1).

On n'utilise, pour la vaccination des personnes mordues, que des moelles ayant séjourné moins de vingt jours en glycérine, l'expérience ayant montré que le degré d'atténuation de chaque moelle n'est pas sensiblement modifié pendant les vingt premiers jours.

Le virus fixe de passage actuellement utilisé est le même que celui dont on s'est toujours servi depuis la création du service de vaccinations antirabiques, d'abord rue d'Ulm, et ensuite (à partir de 1888) à l'Institut Pasteur.

A la date du 1^{er} mars 1927, il portait le n° 1314.

Il convient de signaler que, depuis le 19 août 1911, les inoculations de passage du virus fixe sont toujours effectuées, non plus avec le bulbe frais de lapin rabique, mais avec le bulbe conservé depuis au moins quarante-huit heures en glycérine à la glacière.

Depuis que cette technique a été adoptée, nous n'avons jamais constaté de modifications dans les délais d'incubation de la maladie après inoculation sous la dure-mère, et aucun incident (paralysie ou autre) n'a été observé chez les mordus qui ont suivi le traitement.

Nous reproduisons ci-après le schéma des traitements suivis par les mordus, suivant la gravité de leurs morsures.

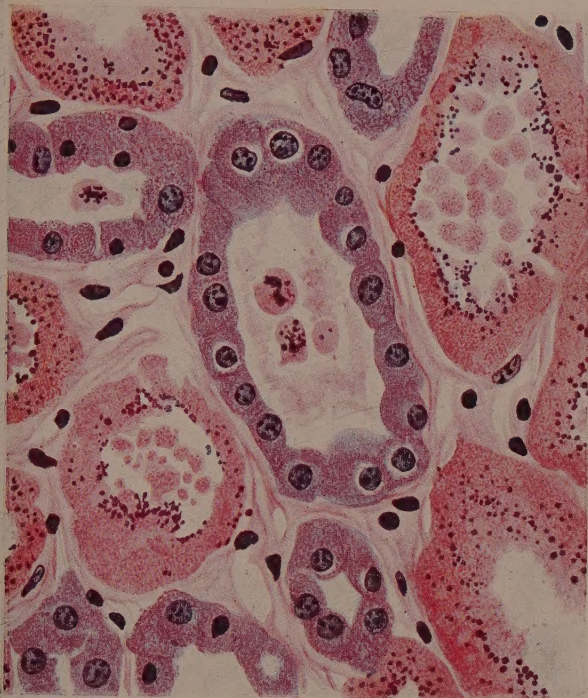
Injectons antirabiques.

1 ^{er} jour	Moelle de 5 jours	
2 ^e —	— 5 —	} 3 cent. cubes Morsures légères.
3 ^e —	— 4 —	
4 ^e —	— 4 —	
5 ^e —	— 3 —	
6 ^e —	— 3 —	
7 ^e —	— 4 —	
8 ^e —	— 3 —	
9 ^e —	— 2 —	
10 ^e —	— 4 —	
11 ^e —	— 3 —	
12 ^e —	— 2 —	
13 ^e —	— 3 —	
14 ^e —	— 3 —	
15 ^e —	— 2 —	

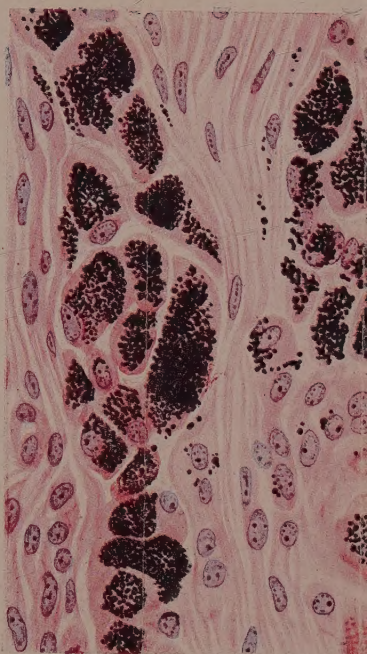
(1) Ces mandrins (modèle de Jules Viala) sont construits par la fabrique d'instruments de chirurgie Collin, rue de l'École-de-Médecine, à Paris.

16 ^e	jour	Moelle de 4 jours	}	3 cent. cubes
17 ^e	—	— 3 —		<i>Morsures</i>
18 ^e	—	— 2 —		<i>multiples.</i>
19 ^e	jour	Moelle de 3 jours	}	3 cent. cubes
20 ^e	—	— 3 —		<i>Morsures</i>
21 ^e	—	— 2 —		<i>graves.</i>
22 ^e	jour	Moelle de 3 jours	}	3 cent. cubes
23 ^e	—	— 3 —		<i>Morsures</i>
24 ^e	—	— 2 —		<i>à la tête.</i>
25 ^e	—	— 2 —		

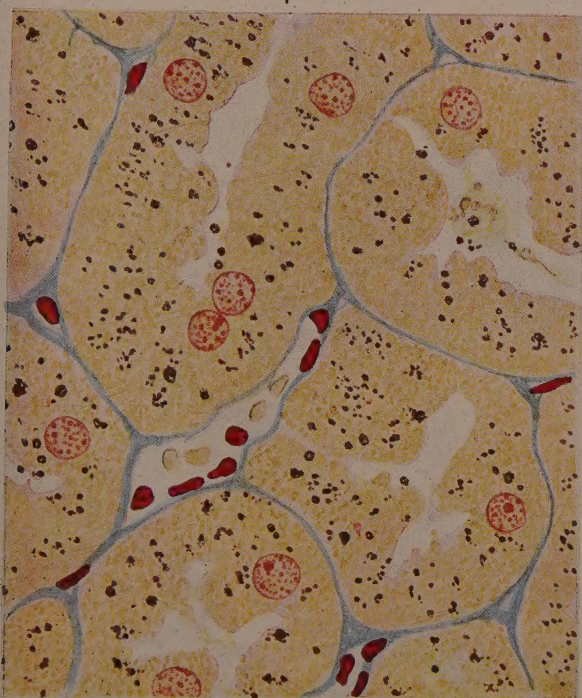
Le Gérant : G. MASSON.



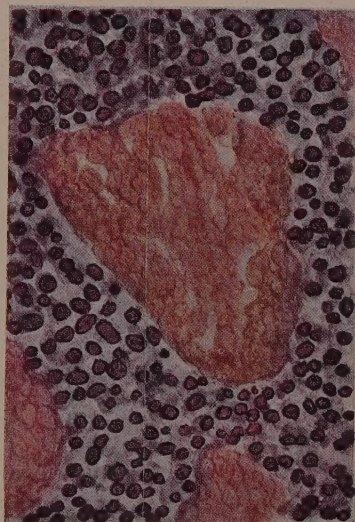
1



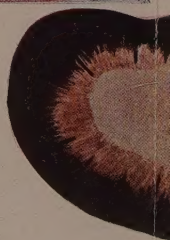
4



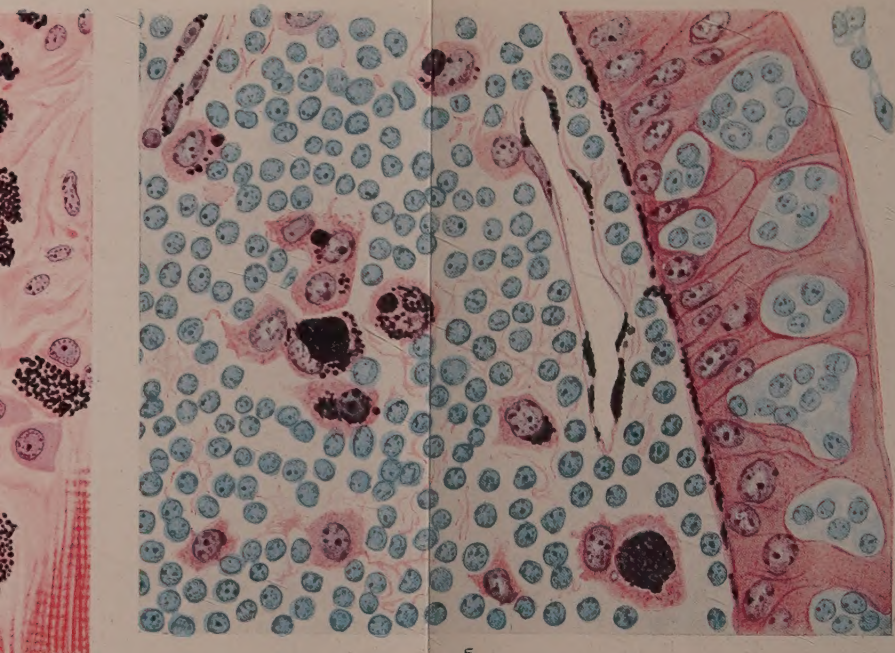
2



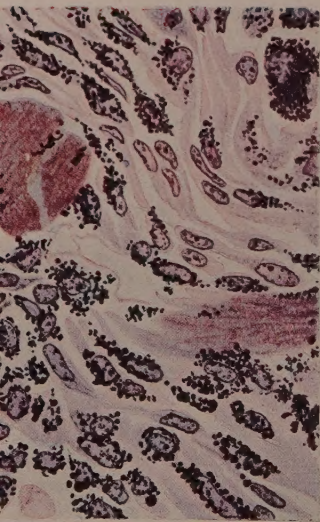
6



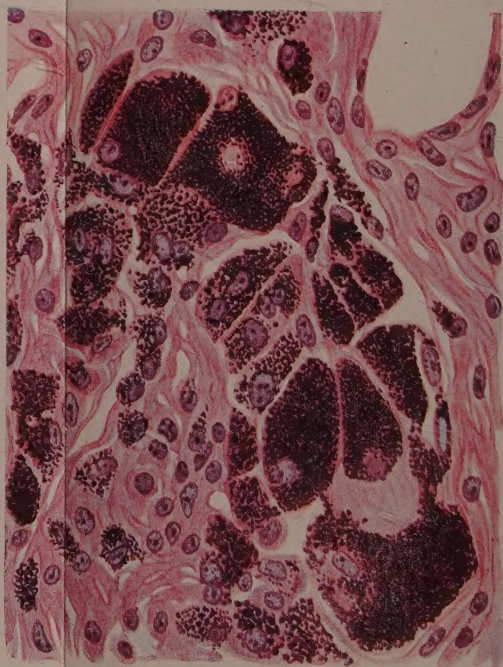
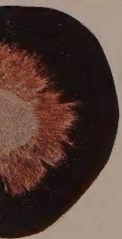
3



5



7



8 C. CONSTANTIN. del.